



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

El retrasplante renal preventivo. Beneficios con respecto a la vuelta a diálisis con o sin trasplante ulterior.

Preemptive kidney retransplantation. Benefits regarding return to dialysis with or without subsequent transplant.

Autora: Viviana Paola Muñoz Cabrera

Director: Prof. Juan Carlos Ruiz San Millán

Santander, Junio 2020

ÍNDICE

Resumen.....	4
1. Introducción.....	6
2. Objetivo e hipótesis	7
3. Material y métodos.....	8
4. Resultados.....	11
4.1 Revisión bibliográfica del tema.....	11
• Enfermedad renal crónica.....	11
• Tratamiento renal sustitutivo.....	15
- Diálisis.....	15
Hemodiálisis.....	15
Diálisis peritoneal.....	17
- Trasplante.....	18
• Fallo del injerto renal.....	19
4.2 Análisis estadístico.....	26
• Descripción general de la población.....	26
• Descripción y comparación de características basales entre grupos.....	28
• Análisis de sensibilización para anticuerpos anti-HLA.....	29

• Distribución y comparación entre grupos de las comorbilidades tenidas en cuenta para el cálculo del ICCa en el momento de la pérdida del injerto.....	30
• Distribución y comparación entre grupos de las comorbilidades tenidas en cuenta para el cálculo del ICCa 2 años tras la pérdida del injerto.....	31
• ICCa en el momento de la pérdida del injerto y dos años tras la misma.....	32
• Comparación ICCa en el momento de la pérdida del injerto y dos años tras la pérdida del mismo en cada grupo de estudio.....	33
• Análisis de supervivencia.....	37
 5. Discusión.....	40
 6. Conclusiones.....	43
 7. Bibliografía.....	44
 Agradecimientos.....	48

RESUMEN

El trasplante renal mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia de los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, en comparación con ambas modalidades de diálisis. Sin embargo, a pesar del aumento de la supervivencia del aloinjerto en las últimas décadas, su pérdida tardía sigue siendo un desafío de gran interés científico y clínico.

Del mismo modo, un trasplante fallido previo supone un incremento en el número de complicaciones, siendo el objetivo principal de este trabajo comprobar el mayor beneficio del retrasplante renal directo tras pérdida del injerto en comparación con aquellos pacientes que precisaron reinicio de diálisis.

Por un lado, se realizó una revisión bibliográfica sobre las opciones actuales de tratamiento renal sustitutivo y, por otro lado, se analizaron de forma retrospectiva 219 casos reales de pérdida del primer injerto renal seguidos en el H.U. Marqués de Valdecilla, entre el 01/01/2000 y el 31/12/2017.

Como resultados del estudio, pudo demostrarse la mayor supervivencia y menor morbilidad a largo plazo en aquellos pacientes que fueron retrasplantados directamente tras la pérdida del injerto sin retorno a diálisis. Asimismo, dentro del grupo de pacientes con reinicio de diálisis, la supervivencia fue mayor en aquellos con retrasplante posterior, seguidos de los pacientes incluidos en lista de espera para trasplante.

Palabras clave: Enfermedad renal crónica, Enfermedad renal terminal, Hemodiálisis, Diálisis peritoneal, Trasplante renal, Pérdida del injerto, Retrasplante.

ABSTRACT

Kidney transplantation improves quality of life and increases survival of patients with end-stage kidney disease, compared to both dialysis modalities. However, despite the increase in allograft survival in recent decades, its late loss remains a challenge of great scientific and clinical interest.

In the same way, a previous failed transplant represents an increase in the number of complications, being the main objective of this work to verify the greater benefit of direct kidney retransplantation after graft loss compared to those patients who required dialysis restart.

On the one hand, a bibliographic review was carried out on the current options for renal replacement treatment, and on the other hand, 219 real cases of loss of the first renal graft followed in the H.U. Marqués de Valdecilla were retrospectively analyzed between 01/01/2000 and 31/12/2017.

As results of the study, greater survival and lower long-term morbidity could be demonstrated in those patients who were retransplanted directly after graft loss without return to dialysis. Likewise, within the group of patients with dialysis restart, survival was higher in those with subsequent retransplantation, followed by patients included on the renal transplant waiting list.

Key words: Chronic Kidney Disease, End-stage Kidney Disease, Hemodialysis, Peritoneal Dialysis, Kidney Transplant, Graft Loss, Retransplantation.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un trastorno complejo que constituye uno de los principales problemas de salud pública, alcanzando una prevalencia global de más de un 10%, afectando a uno de cada 7 adultos en España.

Según la gravedad del deterioro renal, la ERC puede clasificarse en 5 estadios según las guías actuales KDIGO, conformando el último grado la ERC en etapa terminal con una disminución irreversible de la función renal que puede ser mortal sin tratamiento. Su único abordaje terapéutico es el tratamiento renal sustitutivo (TRS) que consiste en diálisis crónica o la realización de un trasplante renal, prefiriéndose este último como primera opción.

Se ha demostrado que el trasplante mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia del paciente en comparación con ambas modalidades de diálisis, y con permanecer en lista de espera, a pesar de la necesidad de inmunosupresión a largo plazo.

Las causas de pérdida del injerto cambian notablemente en función del momento en el que se producen. La pérdida precoz se asocia más comúnmente a la falta de función renal primaria o rechazo agudo y la pérdida a largo plazo con la nefropatía crónica del injerto o la muerte del paciente con injerto funcionante.

A pesar del progreso en la disminución del rechazo y la mejora de la supervivencia a corto plazo especialmente con la mejoría de la inmunosupresión y los agentes antiinfecciosos, la pérdida tardía del injerto renal sigue siendo un desafío de gran interés científico y clínico. Asimismo, la mayor esperanza de vida de los pacientes que reciben un primer trasplante también favorece que tras 9-10 años, la mayoría deban volver a terapia de remplazo renal por deterioro crónico del injerto.

La pérdida del primer injerto supone un empeoramiento del pronóstico del paciente debido a la fuente continua de inflamación crónica que el injerto fallido supone, unido a las comorbilidades que presentan los pacientes, las complicaciones quirúrgicas más allá del período postoperatorio inmediato, la duración de tratamiento de diálisis previa y la polifarmacia, especialmente la inmunosupresión.

Por otro lado, el retorno a diálisis tras la pérdida del injerto conlleva una mayor tasa de complicaciones en comparación con el primer trasplante, con mayor riesgo de intolerancia inmunológica al injerto, mayor grado de inflamación crónica, mayor prevalencia de anemia, mayor resistencia al tratamiento con eritropoyetina, menor nivel de albuminemia, disminución más rápida de la función renal residual y mayor incidencia de desnutrición. Además, la mortalidad tras un injerto fallido en pacientes que regresan a diálisis es significativamente más elevada en comparación con aquellos pacientes en

diálisis, con edad similar que nunca han recibido un trasplante.

Por este motivo, buscando reducir estos riesgos y la mortalidad, el retrasplante es una alternativa importante a considerar, siendo la terapia de primer orden de remplazo renal tras un primer injerto fallido. Cabe mencionar, que las causas fundamentales de exclusión en este caso serían la situación clínica y la propia decisión del paciente.

Se han descrito varios factores que influyen de una u otra forma en la supervivencia del retrasplante. Estos factores dependen de las características del primer trasplante, del receptor, del donante y del órgano trasplantado.

La mayoría de autores están de acuerdo en que la supervivencia del primer injerto es un factor predictor importante de un trasplante posterior. Una supervivencia de un primer trasplante superior a seis meses o un año se asocia con una evolución más favorable de un retrasplante, mientras que una pérdida precoz se asocia con una mala evolución. También influyen en gran medida en la supervivencia del injerto la edad del donante y la edad del receptor en el momento de la pérdida.

El resultado del segundo trasplante difiere según distintos autores, describiendo algunos un peor resultado en comparación con el primer trasplante y otros una supervivencia similar. En apoyo de la primera idea, se incluyen distintos factores como la posibilidad de una mayor proporción de anticuerpos anti-HLA en el receptor, peor estado cardiovascular o edad más avanzada. Por otro lado, aquellos autores que describen una supervivencia similar entre ambos injertos, la atribuyen a la mayor eficacia de nuevos fármacos inmunosupresores con un régimen inmunosupresor más estrictos, una mejor detección pretrasplante, más pruebas cruzadas sensibles, mejor coincidencia de HLA y mejor profilaxis de enfermedades infecciosas.

2. OBJETIVO E HIPÓTESIS

- **OBJETIVO:**

En el presente trabajo se plantea un doble objetivo: en primer lugar, realizar una revisión bibliográfica sobre las opciones de tratamiento renal sustitutivo existentes en la actualidad.

En segundo lugar, se pretende analizar si existen diferencias en la evolución clínica y supervivencia de los pacientes trasplantados renales, en función de la modalidad de tratamiento renal sustitutivo recibido tras la pérdida del injerto renal.

- **HIPÓTESIS:**

Tras la pérdida del injerto renal, el acceso directo a un nuevo trasplante sin necesidad de reiniciar tratamiento renal sustitutivo previo mediante diálisis, supone una reducción de morbilidad en comparación con aquellos pacientes con pérdida de injerto que precisan reinicio de diálisis.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión bibliográfica se realizó utilizando como fuente principal de búsqueda la plataforma *Pubmed*. Las palabras clave utilizadas fueron: Chronic Kidney Disease; End-stage Kidney Disease; End-stage Renal Disease; Hemodialysis; Peritoneal Dialysis; Kidney Transplant; Graft Failure; Renal Failure; Retransplant.

Para el segundo objetivo propuesto, se realizó un estudio de cohortes retrospectivo sobre pacientes con pérdida de su primer injerto renal en el servicio de Nefrología del H.U. Marqués de Valdecilla de Santander.

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con enfermedad renal crónica, en situación de trasplante renal (primer injerto renal).
- Duración mínima del injerto de 6 meses (180 días).
- Pérdida del injerto entre el 1 de enero de 2000 y 31 de diciembre de 2017.
- Fecha de muerte posterior a la fecha de pérdida del injerto renal.
- Disponibilidad de seguimiento posterior a la pérdida para el cálculo de la supervivencia.

La cohorte total fue distribuida en tres grupos diferentes de acuerdo a la terapia de remplazo renal recibida tras la pérdida del injerto:

- Grupo 1: Retrasplante directo.
- Grupo 2: Retrasplante tras paso previo por diálisis.
- Grupo 3: Reinicio de diálisis sin trasplante posterior.
 - Grupo 3.1 Reinicio de diálisis e inclusión en lista de espera (LE) de trasplante.
 - Grupo 3.2 Reinicio de diálisis sin inclusión en LE para nuevo trasplante.

Las variables registradas fueron las siguientes:

- Sexo.
- Fecha de realización del trasplante.
- Edad en el momento del trasplante (años).
- Fecha de pérdida del injerto.
- Edad en el momento de pérdida del injerto (años).
- Duración del injerto renal (años).
- Tiempo de seguimiento del paciente tras la pérdida del injerto (años).
- Situación actual del paciente (vivo/exitus/perdido).
- Causa del fallecimiento.
- Positividad para anticuerpos anti-HLA clase I o II.
- Porcentaje virtual (PRAv) de anticuerpos máximo de cada paciente antes de la pérdida del injerto, calculado mediante la calculadora virtual del *Eurotransplant Reference Laboratory*.
- Tratamiento inmunosupresor en el momento de la pérdida del injerto.
- Índice de Comorbilidad de Charlson ajustado por edad (ICCa), en el momento de la pérdida del injerto y dos años tras la misma. En este último caso, se asignó a aquellos pacientes fallecidos una puntuación de 15 para su comparación con el ICCa basal. Se tomó en cuenta este valor, ya que muchos de los pacientes de nuestra cohorte presentaban un ICCa basal de 9-10, por lo que nos pareció una puntuación adecuadamente alta y representativa de las numerosas comorbilidades que los pacientes presentaban.

Para el cálculo del ICCa fueron tenidas en cuenta los siguientes factores:

- ✓ Edad a la pérdida del injerto.
- ✓ Infarto de miocardio.
- ✓ Insuficiencia cardíaca congestiva.
- ✓ Enfermedad vascular periférica.
- ✓ Enfermedad cerebrovascular.
- ✓ Demencia.
- ✓ Enfermedad pulmonar crónica.
- ✓ Conectivopatía.
- ✓ Úlcera gastroduodenal.
- ✓ Hepatopatía leve.
- ✓ Hepatopatía moderada o grave.
- ✓ Diabetes.
- ✓ Diabetes con lesión orgánica.
- ✓ Hemiplejía.
- ✓ Insuficiencia renal moderada o grave.
- ✓ Neoplasia sólida en los últimos 5 años.
- ✓ Neoplasia hematológica.
- ✓ Tumor sólido metastásico.
- ✓ SIDA.

La puntuación del índice se desarrolló adjudicando un valor a cada comorbilidad en función de la magnitud del riesgo relativo (RR) asociado con cada proceso (Tabla 1).

<i>Tabla 1. Comorbilidades utilizadas para el cálculo de ICCa con su puntuación correspondiente</i>	
COMORBILIDAD	PUNTUACIÓN
Infarto agudo de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad arterial periférica	1
Enfermedad cerebrovascular	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Conectivopatía	1
Úlcera gastroduodenal	1
Hepatopatía leve	1
Hepatopatía moderada o grave	3
Diabetes	1
Diabetes con lesión orgánica	2
Hemiplejía	2
Insuficiencia renal moderada o grave	2
Neoplasia sólida o hematológica	2
Tumor sólido metastásico	6
SIDA	6
Añadir un punto extra por cada década >50 años	

Se consideraron altas puntuaciones de ICCa entre 6 y 7 puntos y muy altas aquellas mayores o iguales a 8 puntos.

Para el estudio del objetivo planteado se realizó una comparación de los tres grupos, analizándose la supervivencia y la evolución de las comorbilidades (ICCa) a los dos años de la pérdida.

Todos los análisis se llevaron a cabo tomando en consideración el total de nuestra cohorte, excepto la comparación del ICCa basal y a los dos años de la pérdida, que se realizó de dos maneras:

- En la primera se comparó solo a aquellos pacientes a los que se pudo hacer seguimiento a los dos años tras la pérdida, descartando los fallecimientos y las pérdidas de seguimiento.

- En la segunda comparación, se descartó solo a aquellos pacientes a quienes se perdió el seguimiento, realizándose la comparación entre los valores de ambos ICCa del resto de pacientes.

El análisis estadístico de los datos obtenidos se llevó a cabo mediante el programa SPSS v.21. La distribución de las variables continuas se determinó empleando los test de Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk, según el número de pacientes de cada grupo. Los resultados fueron expresados como media y desviación estándar (SD) o mediana y rango intercuartílico (IQR) para las variables continuas y como número de casos y porcentaje en el caso de variables categóricas.

Para las comparaciones entre los distintos grupos de las variables categóricas se empleó el test de Chi cuadrado, mientras que en el caso de variables continuas se utilizó el test de ANOVA o Kruskal Wallis en función de que su distribución fuese o no paramétrica. Para la comparación de medias de muestras relacionadas se recurrió al test de Wilcoxon.

Se determinó la supervivencia de los pacientes mediante el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y la comparación de tasas entre los tres grupos se realizó con el test de Log-Rank. Se consideró estadísticamente significativo un valor p inferior a 0,05.

4. RESULTADOS

4.1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL TEMA

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye uno de los principales problemas de salud pública, afectando a millones de personas en todo el mundo (1,2). Alcanza una prevalencia global de más de un 10% (3), con tasas más elevadas en áreas geográficas desarrolladas (como Europa, EE. UU., Canadá y Australia) en comparación con las áreas donde crecen las economías (como África subsahariana o la India). Esto puede deberse a los distintos hábitos dietéticos, alto índice de masa corporal (IMC), mayor número de comorbilidades, o alta presión sistólica dentro del país, siempre teniendo en cuenta que la prevalencia en países en vías de desarrollo cambiará conforme la población de ancianos aumente (4). Cabe destacar que en España, uno de cada 7 adultos presenta ERC (5), siendo la prevalencia superior a la global (mayor de un 15 %) (5,6).

La ERC se trata de un trastorno complejo debido a la gran cantidad de otras comorbilidades, polifarmacia, tasas de hospitalización y alta mortalidad que le acompañan (1). Correlacionándose negativamente, un mayor número de ingresos hospitalarios, con una peor calidad de vida (7). A propósito de las comorbilidades, éstas

pueden ser valoradas y resumidas a través de distintas escalas entre las que se encuentra el Índice de Comorbilidad de Charlson, estimado por primera vez en 1987. Este índice asigna una puntuación determinada según la comorbilidad estudiada, consiguiendo aportar gran información sobre el pronóstico de los pacientes, sin necesidad de detalles adicionales sobre las múltiples comorbilidades individuales que éstos puedan presentar (8).

En cuanto a la distribución por sexo, la ERC es más prevalente en mujeres, pero son los hombres los que presentan una progresión más rápida (9).

Entre los factores de riesgo para la progresión de la ERC hacia la etapa terminal se encuentran el envejecimiento, la hipertensión, la diabetes mellitus tipo II, la enfermedad cardiovascular (6,10,11), la hiperuricemia (12), la obesidad y los trastornos renales primarios (4). Siendo la enfermedad cardiovascular (ECV) la principal causa de fallecimiento en pacientes con ERC (13,14), incluso después del trasplante (1).

La importancia epidemiológica de la ERC se basa en dos aspectos esenciales. Por un lado, aunque solo el 1% de los pacientes con ERC se encuentra en tratamiento renal sustitutivo (TRS) para la enfermedad en sus fases avanzadas, es uno de los tratamientos más costosos de las enfermedades crónicas consumiendo un 5% del presupuesto de los sistemas sanitarios (5).

Por otro lado, la ERC se asocia desde etapas precoces con un mayor riesgo de morbilidad cardiovascular, mortalidad prematura y/o disminución de la calidad de vida, tanto en la población general como en los grupos de riesgo con enfermedad cardiovascular (3,5). Por lo que a pesar del gran progreso en la disminución de la mortalidad por ECV en la población general, gracias a la reducción de los “factores de riesgo tradicionales” como el colesterol sérico, el tabaco y la presión arterial, esta menor mortalidad no se ha traducido en pacientes con ERC, probablemente debido a la acumulación de diferentes toxinas y metabolitos (13).

La ERC se define, según las guías actuales Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) publicadas en enero del 2013, como la presencia de lesión renal demostrada o tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) inferior a 60 ml / min / 1,73 m², que persiste durante 3 meses o más (15), independientemente de la causa (16), con implicaciones para la salud (17). Se consideran marcadores de daño renal: proteinuria elevada, alteraciones estructurales histológicas, electrolíticas, en el sedimento urinario, en pruebas de imagen u otras alteraciones de origen tubular.

Dicha clasificación, permite dividir la ERC según la gravedad del deterioro renal en 5 categorías o grados en función del filtrado glomerular (FG), y 3 categorías en función de la albuminuria o proteinuria (Tabla 2) (18).

Tabla 2. Clasificación de los grados de ERC en función del FG y la albuminuria.

Categoría ERC	FG (ml/min)	Descripción	
G1	≥ 90	Normal o elevado	
G2	60-89	Ligeramente disminuido	
G3a	45-59	Ligera o moderadamente disminuido	
G3b	30-44	Moderada o gravemente disminuido	
G4	15-29	Gravemente disminuido	
G5	< 15	Fallo renal	
Categorías albuminuria	Orina 24 hs mg/24 hs	Muestra ... Alb/Cre mg/g	Muestra aislada Pro/Cre mg/mg
A1: Normal o levemente elevada	< 30	< 30	< 0,15
A2: Moderadamente elevada	30-300	30-300	> 0,3
A 3: Muy elevada	> 300	> 300	> 300

FG: filtrado glomerular. Alb/Cre: cociente albúmina/creatinina. Pro/Cre: cociente proteína/creatinina.

Por otro lado, tanto la disminución del FG como el grado de albuminuria (expresada como cociente albúmina/creatinina) condicionan el pronóstico, ejerciendo un efecto sinérgico con el riesgo de progresión, el riesgo cardiovascular y las complicaciones específicas (Figura 1) (17).

KDIGO 2012			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
Filtrado glomerular					
Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Figura 1. Verde: riesgo de referencia, no existe enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios; amarillo: riesgo moderado; naranja: riesgo alto; rojo: riesgo muy alto.

En cuanto a las características histopatológicas y estructurales, la esclerosis del glomérulo y la fibrosis intersticial son comunes en la ERC. La fibrosis se produce en respuesta a una lesión epitelial, acompañándose de una mayor expresión de citocinas y acumulación de macrófagos y células inflamatorias (13). Incluso la inflamación sistémica de bajo grado, como la existente en la Enfermedad de Crohn, contribuye a la disfunción

renal convirtiéndose en un factor de riesgo para la enfermedad renal en etapa terminal (ERT) (12). Por otro lado, en la fibrosis tubulointersticial tiene lugar la producción de matriz y colágeno por las células epiteliales y miofibroblastos activados, representando un cambio complejo común en la estructura del riñón (13).

A medida que progresa el deterioro en la función renal, se alcanza el último grado (etapa 5) de la clasificación KDIGO, estableciéndose la enfermedad renal en etapa terminal (ERT). Se define como la disminución irreversible de la función renal lo suficientemente grave como para ser mortal sin tratamiento (11), siendo su único abordaje terapéutico el tratamiento renal sustitutivo (TRS) (13,19). Cabe mencionar, que existe un mayor uso de TRS en hombres que en mujeres según el registro español de diálisis y trasplante (9).

La ERT presenta una alta carga de enfermedad y una tasa de mortalidad que excede a las personas con cáncer y enfermedad cardiovascular de la misma edad (19), con importantes costes socioeconómicos (12).

Asimismo, parece estar asociada con la disfunción plaquetaria, lo que inhabilita la hemostasia primaria en casos de hemorragia aguda y también se asocia a un mayor riesgo de tromboembolismo venoso, siendo incluso mayor el riesgo de embolia pulmonar en pacientes en diálisis en comparación con la población general (20).

Por todo ello es fundamental una derivación temprana u oportuna a los Servicios de Nefrología (10,18), ya que se ha asociado sistemáticamente con mejores resultados, con una mejor supervivencia, menores tasas de hospitalización, mayor captación en diálisis peritoneal (DP), mejor acceso a las listas de espera de trasplante renal y menores tasas de iniciación de TRS con un catéter venoso central temporal (1). Entre los criterios para derivar al Servicio de Nefrología según las guías KDIGO se encuentran: deterioro agudo de la función renal, albuminuria significativa (> 30 mg / mmol) y sostenida, progresión de la ERC, microhematuria no justificada por otras causas, sedimento con > 20 hematíes/campo, HTA resistente, alteraciones persistentes del potasio sérico, nefrolitiasis recurrente y enfermedad renal hereditaria (17). La tasa de progresión estimada varía considerablemente entre las poblaciones, estimándose en Europa una pérdida anual del filtrado glomerular entre 0,77 y 2,35 ml / min / $1,73 \text{ m}^2$, debiendo tenerse en cuenta también la disminución no lineal del filtrado (1).

Sin embargo, la definición de derivación temprana varía. De modo que, aunque la mayoría de autores consideran que con derivar al paciente 3-6 meses antes del inicio del TRS será oportuno y suficiente, esta podría considerarse tardía para retrasar la progresión de la ERC (1).

TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO

El tratamiento renal sustitutivo consiste en diálisis crónica (diálisis peritoneal o hemodiálisis) o la realización de un trasplante renal (13,19). Debe iniciarse si hay síntomas urémicos, alteraciones electrolíticas, retención de líquidos, hipertensión y deterioro del estado nutricional que no se trata adecuadamente con otros tratamientos médicos (1); siendo fundamental en estos pacientes una evaluación y abordaje multidisciplinar (6).

Por otro lado, es importante tener en cuenta las consecuencias psicosociales del tratamiento en la vida del paciente y la adaptación necesaria al tratamiento (7), siendo fundamental el apoyo familiar y de amigos (10) y existiendo un consenso cada vez mayor de que las decisiones sobre las opciones terapéuticas deben compartirse entre el paciente y los profesionales de la salud (1). Muchas veces existen signos precoces de ERC como anemia, proteinuria, y edemas que pasan desapercibidos al no ser evidentes, de modo que el diagnóstico aparece de manera abrupta con un impacto negativo en la vida del paciente con depresión, angustia y miedo (10). Un mayor conocimiento sobre su enfermedad favorece la adherencia al tratamiento, uso eficaz del sistema sanitario y una mejor relación entre médico y paciente (21).

1. DIÁLISIS

1.1 HEMODIÁLISIS

El mecanismo de la diálisis fue descrito por primera vez en 1861 por Thomas Graham quien demostró el paso de solutos a través de una membrana semipermeable obedeciendo a gradientes de concentración (22). Aunque no fue hasta 1924 cuando se realizó en Alemania la primera hemodiálisis (HD) humana a un paciente con intoxicación urémica, aunque sin éxito (22,23).

El término de riñón artificial se le atribuye a Willem Johan Kolff, quien en 1940 empleó un largo tubo de celofán enrollado en un cilindro de aluminio, girando en su interior un recipiente lleno de líquido de diálisis, consiguiendo salvar la vida de una paciente con insuficiencia renal aguda. A partir de entonces se fueron perfeccionando los dializadores, realizándose la primera sesión de diálisis en España en 1957 (22).

El número de sesiones de diálisis ha ido evolucionando progresivamente, siendo inicialmente de una a la semana para luego cambiarse a dos veces por semana (con una duración de 12-14 horas), debido a la caída del aclaramiento de creatinina residual y la recidiva de síntomas urémicos. Posteriormente, los pacientes cambiaron de 2 a 3 sesiones semanales disminuyendo la duración de cada una, hasta la recomendación actual estándar de 4 horas 3 veces por semana (23).

La prevalencia de inicio de diálisis entre los ancianos (75 años o más) crece a un ritmo mayor que para los grupos más jóvenes, lo que puede justificarse por el deterioro renal que tiene lugar con el envejecimiento y las comorbilidades asociadas, pudiendo fallecer por estas últimas antes de requerir diálisis. Las indicaciones convencionales para iniciar

diálisis aguda o crónica incluyen sobrecarga sintomática de volumen refractario (especialmente si asocia oligoanuria), pericarditis urémica, hipercalemia refractaria y acidosis severa (24). Asimismo, cabe destacar que la anemia sintomática y la hiperfosfatemia muchas veces preceden el inicio de la HD porque suelen aparecer cuando la función renal residual es aproximadamente el 30% de lo normal (2).

A pesar de que las pautas de inicio hacen referencia a un FG específico como factor principal a tener en cuenta, las pautas recientes han sugerido un mayor énfasis en los síntomas del paciente como justificación para su inicio. Empezando muchos pacientes ancianos la diálisis de manera preventiva, a menudo relacionado con las comorbilidades que presentan (24) como disnea, edemas o aumento de peso (25).

Además las alteraciones del sueño y el estado de ánimo son comunes entre los pacientes en diálisis (2), así como otros síntomas como dolor, anorexia, disnea y fatiga (6).

La hemodiálisis es el tratamiento renal sustitutivo más usado globalmente en la población con enfermedad renal en etapa terminal (2,11), y se ha visto que aumenta la supervivencia frente al manejo conservador (6). Sin embargo, esta diferencia disminuye sustancialmente en pacientes ancianos mayores de 80 años, en los que se carece de evidencia de que realmente aumente la supervivencia o mejore la calidad de vida (1,6). De manera que la esperanza de vida de las personas mayores (> 75 años) en diálisis es de tres a cuatro veces menor que la de la población general (1).

Por este motivo, a pesar de lo comentado anteriormente y que las tendencias de inicio de diálisis cada vez sean más tempranas (24), muchos pacientes pueden preferir retrasar la diálisis hasta que haya una indicación definitiva o puedan optar por un tratamiento conservador sin diálisis (19,24).

En cuanto a la preparación a hemodiálisis, el acceso vascular recomendado es una fístula arteriovenosa seguida de injerto arteriovenoso (1,11).

El uso de dicha fístula se asocia con mejores resultados clínicos, incluidas menores tasas de infección, hospitalización y mortalidad (26). No obstante, debido a la heterogeneidad dentro de la población de hemodiálisis (diferencias de edad, sexo, estado de diabetes, anatomía vascular y otras comorbilidades) (1,26) que influye significativamente en los resultados relacionados con el acceso vascular, el acceso óptimo puede diferir. Por ello es fundamental un plan de atención individualizado (26).

Entre los factores de riesgo de mortalidad temprana se encuentran la edad avanzada, el catéter como acceso vascular, niveles de albúmina y fosfato séricos bajos, cáncer e insuficiencia cardíaca congestiva (23,27). En cuanto al pico de mortalidad, éste se sitúa en la semana 6 tras el inicio de HD, según una gran cohorte realizada con 498,566 pacientes registrados en el Sistema de Datos Renales de los Estados Unidos (USRDS) (27).

Tabla 3. Posibles ventajas y desventajas de elegir diálisis versus manejo conservador (24).

Ventajas potenciales de la diálisis	Posibles desventajas de la diálisis
<ul style="list-style-type: none"> • Posible mayor supervivencia, incluyendo algunas situaciones de IRA. • Mejora del apetito. • Contacto social/interacciones con el personal de diálisis y los pacientes. 	<ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento de acceso doloroso múltiple. • Pérdida de la función residual. • Hipotensión por fatiga relacionada con diálisis, isquemia cardíaca y deterioro funcional. • Mayor riesgo de muerte súbita y accidente cerebrovascular. • Tiempo perdido en diálisis y hospitalizaciones. • Alta tasa de mortalidad los primeros 3 meses. • Mayor probabilidad de morir en el hospital versus tratamiento conservador. • Tasas altas de interrupción.

1.2. DIÁLISIS PERITONEAL

Aunque la membrana peritoneal fue usada mucho antes que el primer riñón artificial en experimentos con animales, no es hasta 1923 cuando se publica el primer informe de diálisis peritoneal como posible actitud terapéutica. El primer caso de un paciente tratado con diálisis peritoneal (DP) con éxito fue descrito en 1960, surgiendo en 1975 el término de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA), y posteriormente en 1981 el de diálisis peritoneal automatizada (DPC) que permite intercambios tanto diurnos como nocturnos (22).

En los últimos años se ha propuesto el inicio de DP con la modalidad incremental (DPI), con 3 o menos recambios peritoneales al día. Se plantea como una opción para aquellos pacientes sin clínica de uremia severa, que inician diálisis de forma programada, estando solo contraindicados en aquellos que presenten cardiopatía severa y antecedentes de varios episodios de hiperhidratación. Gracias a la disminución de los recambios diarios, se produce una mejoría en la calidad de vida y disminuye el riesgo de peritonitis. Asimismo, la mayoría de pacientes que inician esta modalidad, presentan un enlentecimiento de la pérdida de la función renal respecto al año anterior al inicio de DP y una considerable estabilidad clínica y analítica durante los 2 primeros años (28).

Es importante tener en cuenta que los valores personales y las creencias del paciente influirán en gran medida en la elección de la modalidad de diálisis, siendo los factores más valorados por los pacientes: la independencia, la calidad de vida y la flexibilidad. De tal manera, que se ha visto que aquellos que eligen la DP valoran la flexibilidad y la autonomía, mientras que los pacientes que optan por la HD prefieren un horario planificado y que alguien más se encargue de ellos (1).

Como comentamos anteriormente, el apoyo brindado por los familiares y amigos es una herramienta crucial para mejorar la calidad de vida del paciente, al aumentar la adherencia a la terapia y las relaciones sociales (2).

2. TRASPLANTE

La primera realización de un trasplante de donante cadáver se remonta a 1950, finalizando en rechazo 10 meses después, consiguiéndose el verdadero éxito en 1954 con una supervivencia del injerto de 8 años. En cuanto a España se refiere, el primer trasplante se realizó a principios de la década de los 60, consiguiendo en 1965 el primer éxito (22).

Las pautas europeas de buenas prácticas establecen que todos los pacientes con ERT deben ser considerados para el trasplante de riñón a menos que exista una contraindicación absoluta como: neoplasia o infecciones sistémicas activas, cualquier afección con una esperanza de vida <2 años (1), consumo activo de drogas o alcohol (>40gr/día en mujeres y >60gr/día en hombres), insuficiencia orgánica severa sin posibilidades de corrección o psicosis no controlada (29).

Por tanto, el trasplante renal es el tratamiento de elección en ERT (29,30). Se ha demostrado que mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia del paciente en comparación con ambas modalidades de diálisis, y con permanecer en lista de espera de trasplante (31) a pesar de la necesidad de inmunosupresión a largo plazo (1,32–36). Además, el trasplante proporciona importantes beneficios de coste (33,37) debido al menor consumo de recursos de atención médica en comparación con los pacientes en diálisis (38).

La elección de los receptores se realizará de acuerdo con la compatibilidad del grupo sanguíneo ABO (30). También los anticuerpos anti-HLA, detectados mediante inmunoensayos en fase sólida, son usados ampliamente en la asignación de órganos y evaluación de riesgos previos al trasplante. Estas técnicas han supuesto un avance importante en la sensibilidad y especificidad sobre los métodos basados en células (como el panel de anticuerpos reactivos (PRA)), siendo la citometría de flujo la técnica más sensible actualmente (30,39).

Para intentar conseguir la mayor supervivencia del injerto, se han postulado hipótesis sobre el momento óptimo de la realización del trasplante, siendo un tema controvertido. Recientemente, se ha recomendado la realización del trasplante antes del inicio de la diálisis (trasplante preventivo) evitando la morbilidad, la posible reactividad inmune y el costo de la creación del acceso vascular en la diálisis y porque dicho trasplante se ha asociado a una mayor supervivencia (38,40). No obstante, debemos tener en cuenta que cada caso se debe individualizar debido a que la realización de un trasplante preventivo requiere exponer antes a los pacientes a la inmunosupresión en el curso de la ERC (38).

A pesar de todos estas ventajas, en muchas ocasiones el trasplante no es posible debido a la falta de oferta, creciendo anualmente el número de candidatos a trasplante de riñón, a la vez que disminuyen las tasas de donaciones vivas (en gran parte debido a la disminución de compatibilidad) (33). De tal manera que la tasa anual de mortalidad entre los pacientes en lista de espera varía de un 5 a un 15% (41).

FALLO DEL INJERTO RENAL

Las causas de pérdida del injerto cambian notablemente en función del momento en el que se producen (42). La pérdida precoz (antes del primer año) se asocia más comúnmente a la falta de función renal primaria (secundaria a trombosis vascular o sin causa que lo justifique) o rechazo agudo (mediado por anticuerpos, especialmente por células T [TCMR]) (36,42).

Por otra parte, las principales causas de pérdida a largo plazo (tras el primer año) son la nefropatía crónica del injerto (30,34) (mediada por anticuerpos (42) o por cicatrización progresiva en ausencia de un proceso inflamatorio/inmune (fibrosis intersticial o atrofia tubular)) (34,42), o la muerte del paciente con injerto funcionante (30,34,41). Esta última se debe fundamentalmente a enfermedades cardiovasculares (principalmente infarto agudo de miocardio), seguidas de los procesos infecciosos y los tumores malignos (14).

Asimismo, la falta de adherencia representa un factor importante para el desarrollo de rechazo agudo mediado por anticuerpos (42).

A la pérdida del injerto también contribuyen las comorbilidades que presentan los pacientes, las complicaciones quirúrgicas más allá del período postoperatorio inmediato, la duración de tratamiento de diálisis previa (>6 meses) y la polifarmacia, incluyendo la inmunosupresión (35,42).

Un hecho interesante es el impacto negativo que tienen determinadas características del donante y el receptor tanto en la supervivencia del injerto como del paciente, como la diferencia de estatura y la falta de concordancia sexual entre el donante y el receptor,

representando un factor de riesgo independiente de pérdida del injerto. Centrándose varios estudios en el peso del riñón, el índice de masa corporal (IMC) o el área de superficie corporal para estimar el número de nefronas y volumen glomerular de cada injerto (43).

Se argumenta que existe un peor pronóstico de receptores masculinos atribuidos a peor adherencia y menor preocupación por el injerto, y una peor supervivencia de los riñones de mujeres donantes debido al menor número de nefronas, mayor respuesta antigénica HLA o mayor susceptibilidad a nefrotóxicos (9).

Otro estudio que analizó la relación entre el sexo del receptor y la supervivencia del injerto es una cohorte retrospectiva de casi 160.000 pacientes que recibieron un primer trasplante, registrados en la base de datos del Registro Científico Americano de Receptores de Trasplantes. Dicha asociación se modificó tanto por la edad del receptor como por el sexo del donante, lo que puede explicarse por una interacción multifactorial entre los efectos de las hormonas sexuales en la activación inmune, las diferencias sexuales en la adherencia al tratamiento inmunosupresor, la distinta demanda metabólica en cada sexo relacionada con el tamaño corporal, diferencias relacionadas con el número total nefronas, y reactividad inmune a los antígenos de histocompatibilidad menor determinados sexualmente (efecto HY) (44).

Se ha postulado además, que la falta de coincidencia entre los antígenos de histocompatibilidad menores H e Y (en el cromosoma Y en donantes masculinos) promueve el rechazo del injerto o la evolución de anticuerpos específicos de donantes de novo (DSA) con el posterior deterioro de la función del trasplante y la pérdida del injerto (43).

Por tanto, un factor importante en el rechazo de injertos, tanto agudo como crónico, es el reconocimiento de las células T receptoras de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) en el riñón del donante, siendo objetivos críticos para el reconocimiento inmune del receptor (36,39).

Para minimizar al máximo el riesgo de pérdida precoz del injerto, existen sistemas de asignación que caracterizan a los donantes fallecidos como el índice de riesgo de donantes de riñón (KDRI), que incluye edad, altura, peso, raza / etnia del donante, antecedentes de hipertensión o diabetes, causa de muerte, creatinina sérica, estado de hepatitis C y estado después de muerte cardíaca. A menor puntuación de KDRI mayor supervivencia del injerto, convirtiéndose las puntuaciones obtenidas cada año en percentiles (índice de perfil de donante de riñón [KDPI]), en función de todos los donantes de riñón con trasplante el año anterior (33).

Con el mismo objetivo, existen modelos de selección del candidato a donación cuantificando el riesgo de insuficiencia renal a lo largo de su vida en función de las características demográficas y su estado de salud previo (41).

Como se comentó anteriormente, entre las principales complicaciones que pueden llevar a la pérdida precoz del injerto se encuentran las vasculares, representando una importante morbilidad y condicionando en muchas ocasiones el planteamiento de realizar una nefrectomía del injerto no funcionante (32). No obstante, el efecto de dicho procedimiento es controvertido (30). Algunos autores postulan que realizar esta intervención de forma casi inmediata, puede prevenir las complicaciones previsibles como son la intolerancia o rotura del injerto, las infecciones y la formación de anticuerpos con la consiguiente hiperinmunización del paciente (32). Por otro lado, otros autores sugieren que no debe ser un procedimiento de rutina y solo debe realizarse en pacientes con síndrome de intolerancia del injerto o cuando las complicaciones ya están establecidas (14). Además, hay estudios que demuestran una supervivencia similar de un segundo trasplante, independientemente de realización o no de nefrectomía previa (30,31).

Las ventajas y desventajas de la nefrectomía de trasplante se resumen en la tabla 4 (14).

Tabla 4. Ventajas y desventajas de la nefrectomía de trasplante en pacientes en diálisis con fracaso del trasplante.

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el estado inflamatorio crónico. • Evitar el rechazo agudo sintomático. 	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de los niveles séricos de anticuerpos citotóxicos preformados. • Efectos adversos sobre el pronóstico de un futuro trasplante. • Restricción más rigurosa de líquidos. • Morbimortalidad relacionada con la cirugía.

A pesar del progreso en la disminución del rechazo y la mejora de la supervivencia a corto plazo especialmente gracias a la mejoría de la inmunosupresión y los agentes antiinfecciosos (34), la pérdida tardía del injerto renal sigue siendo un desafío de gran interés científico y clínico (34,43,45).

Un paciente que recibe un trasplante de riñón normalmente puede esperar un beneficio de más de 9-10 años, pero la mayoría requerirán volver a terapia de remplazo renal por deterioro crónico del injerto (27,46). Este hecho también se haya en relación con la mayor esperanza de vida de los receptores del primer trasplante renal (47).

Las causas de pérdida del segundo injerto son similares a las del primero: rechazo agudo, nefropatía crónica del injerto y fallecimiento con injerto funcionante (30).

La mayoría de los pacientes con pérdida del injerto deben regresar a la diálisis, y algunos se inscriben en lista de espera (46,47), aumentando constantemente el número de pacientes que esperan un segundo trasplante (30,40,48). En este caso, las complicaciones asociadas a la diálisis previa al retrasplante son más pronunciadas que en el primer trasplante. Además, en aquellos pacientes con trasplante fallido previo es más frecuente la anemia, un menor nivel de albuminemia, una disminución más rápida de la función renal residual (40), una mayor incidencia de desnutrición y niveles elevados de marcadores inflamatorios (31).

Los niveles óptimos de TFG para el retorno a la diálisis en pacientes con un trasplante fallido no están claros. La decisión debe ser individualizada y debe considerar varios factores que incluyen, entre otros, la causa y momento del fallo del injerto, la terapia inmunosupresora previa, las complicaciones durante la función del injerto y la presencia de comorbilidades o proteinuria abundante. Los pacientes pueden optar por cualquier modalidad de diálisis, ya sea hemodiálisis o diálisis peritoneal, ya que el tipo elegido no tiene un efecto significativo en el resultado de pacientes con trasplantes fallidos (14).

Al igual que sucede en la enfermedad renal en etapa terminal, el trasplante se considera también la terapia de remplazo renal de primer orden tras un primer injerto fallido. Esta modalidad de TRS aporta una mejor ventaja de supervivencia en comparación con la diálisis (14,30,37,45,49,50) y con aquellos pacientes que permanecen en lista de espera tras el fracaso del injerto (30,48). Cabe mencionar que en España los resultados clínicos del retrasplante renal son excelentes (49).

Las causas de exclusión fundamentales de retrasplante son la situación clínica y la propia decisión del enfermo. Entre estos pacientes incluidos en lista de espera, el porcentaje de trasplantados es variable y depende de muchos factores no suficientemente conocidos, entre los que estarían incluidos la edad, el sexo, la raza, la duración del primer injerto y los niveles de panel de anticuerpos reactivos (PRA). Destacando que la recurrencia de las glomerulonefritis en el primer injerto no contraindica un segundo trasplante, pero debe considerarse la posibilidad de recurrencia en el retrasplante (30).

Se han descrito varios factores que influyen de una u otra forma en la supervivencia del retrasplante. Estos factores dependen de las características del primer trasplante, del receptor, del donante y del órgano trasplantado. Algunas de ellas son las mismas que influyen en la evolución del primer injerto, como puede verse en la tabla 5 (30).

Tabla 5. Factores que pueden influir en la supervivencia del segundo injerto

Relativos al injerto previo: <ul style="list-style-type: none"> • Duración del primer injerto. • Causa de pérdida. • Nefrectomía del injerto.
Relativos al receptor: <ul style="list-style-type: none"> • Edad. • Sexo. • Raza. • Índice de masa corporal. • Situación clínica. • Sensibilización (%PRA).
Relativos al donante: <ul style="list-style-type: none"> • Edad. • Tipo de donante: vivo, cadáver, asistolia, isquemia fría.
Relativos al trasplante: <ul style="list-style-type: none"> • Compatibilidad HLA. • Método prueba cruzada. • Función inmediata.

Al igual que en el primer trasplante, la edad del donante es uno de los factores más importantes que influyen en la supervivencia del injerto, sobre todo a medio plazo (30).

Si el segundo trasplante procede de un donante cadáver, la supervivencia no está influida por la procedencia del primer injerto, vivo o cadáver. Sin embargo, como la inmunización es más intensa con el trasplante de donante cadáver, algunos estudios sugieren el trasplante de donante vivo como primera opción (30,45).

Otro dato a tener en cuenta es la edad del receptor al momento de la pérdida, pues también representa una fuerte asociación en su supervivencia posterior. La disminución de la función renal, asociada al efecto posible de una mayor frecuencia de intervenciones terapéuticas, podría favorecer también peores resultados tras la pérdida del injerto (51).

La mayoría de autores están de acuerdo en que la supervivencia del primer injerto es un factor predictor importante de un trasplante posterior. Una supervivencia de un primer

trasplante superior a seis meses o un año se asocia con una evolución más favorable de un retrasplante, mientras que una pérdida precoz se asocia con una mala evolución.

Hay autores que describen un peor resultado en comparación con el primer trasplante debido a distintos factores entre los que se incluyen la posibilidad de una mayor proporción de anticuerpos anti-HLA en el receptor, peor estado cardiovascular, edad más avanzada, etc (49).

Por otro lado, otros autores apoyan que la eficacia de nuevos fármacos inmunosupresores (37,46) ha supuesto una mejoría del resultado del segundo trasplante a corto y largo plazo (37), con una supervivencia similar a la del primer injerto (30,50–52).

Otros factores que han podido influir en esta mejoría de supervivencia son una mejor detección pretrasplante, más pruebas cruzadas sensibles, mejor coincidencia de HLA (40), mejor profilaxis de enfermedades infecciosas y regímenes inmunosupresores más estrictos (37,46).

Por su parte, aunque la diálisis tras el fracaso del injerto represente un mayor riesgo de muerte, aquellos pacientes en diálisis incluidos en lista de espera de trasplante se consideran pacientes de menor riesgo en comparación con aquellos que no son incluidos, al ser seleccionados por su idoneidad (51).

Debido a la enorme ventaja de supervivencia que el trasplante de riñón confiere sobre la diálisis, es probable que parte del riesgo elevado de muerte después de la pérdida del injerto se explique por los efectos de la diálisis o la propia insuficiencia renal. Por tanto, la duración de la diálisis previa al trasplante es un factor de riesgo “dependiente de la dosis” para la muerte después de la pérdida del injerto (51).

La pérdida del injerto supone un factor de riesgo de alosensibilización y producción de anticuerpos anti-HLA, por lo que la realización de un retrasplante en estos paciente es todo un desafío (30,48) pudiendo limitar los órganos compatibles, con una menor posibilidad de que reciban un trasplante y prolongar los tiempos de la lista de espera (36,48,52).

El grado de sensibilización se correlaciona de forma directa con el grado de compatibilidades en los antígenos en el trasplante previo, siendo común la sensibilización de estos pacientes. De forma que los enfermos hipersensibilizados retrasplantados, tienen un mayor riesgo de presentar episodios de rechazo que los receptores de un primer injerto hiperinmunizados (30), debido a su alto riesgo de rechazo agudo mediado por anticuerpos y generación de células T memoria específicas de aloantígeno (52). En los casos de enfermos inmunizados, sería recomendable la utilización de la combinación de tacrolimus con micofenolato o ácido micofenólico y esteroides, por ser la pauta de inmunosupresión más potente (30).

Este hecho plantea la duda de si tras la pérdida de un injerto la inmunosupresión debe mantenerse o suspenderse (48), siendo su manejo controvertido (14). En el caso de mantener la inmunosupresión, existe un mayor riesgo de infecciones, enfermedades cardiovasculares, tumores malignos y efectos adversos relacionados con los esteroides. Por otro lado, su retirada conlleva el riesgo de pérdida de función residual e inflamación aguda del aloinjerto y alosensibilización en los candidatos a retrasplante (14,48,53).

Por tanto, ambas opciones parecen válidas, recogándose las ventajas y desventajas del mantenimiento de los fármacos inmunosupresores en la tabla 6 (14).

Tabla 6. Ventajas y desventajas de mantener la inmunosupresión en pacientes con enfermedad renal trasplante

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> • Mantenimiento de la función renal residual. • Prevención de la alosensibilización. • Prevención del síndrome de intolerancia del injerto. • Evitar la transplantectomía. • Prevención de los síntomas de abstinencia de esteroides. 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor riesgo de: <ul style="list-style-type: none"> - Infecciones. - Problemas cardiovasculares. - Complicaciones metabólicas. - Tumores malignos. • Efectos adversos de los esteroides. • Precio.

Asimismo, en caso de retirar la inmunosupresión, tampoco hay consenso sobre si la disminución debe ser gradual o instantánea. Para esta decisión, generalmente se considera la duración de la función del injerto, de modo que aquellos pacientes con pérdida precoz del injerto, la inmunosupresión generalmente se suspende inmediatamente con posterior nefrectomía del injerto en la mayoría de los casos. Sin embargo, aquellos pacientes con pérdida tardía del injerto, la interrupción puede hacerse lentamente durante semanas o incluso meses (14). Apoyando esta última idea, algunos autores recomiendan una retirada gradual y duradera de la inmunosupresión para intentar preservar el estado de no sensibilización (PRA 0%) del paciente tras la pérdida del injerto, confiriendo más posibilidad de someterse a un retrasplante (48).

4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Durante el periodo de tiempo señalado, un total de 502 pacientes perdieron su primer injerto renal en el H.U. Marqués de Valdecilla. Sin embargo, fueron excluidos 63 pacientes por injertos con una duración menor a 6 meses, 209 por muerte con injerto funcional y 11 por pérdida de seguimiento, quedando un total de 219 pacientes que fueron distribuidos según los grupos descritos en el apartado de material y métodos.

- Grupo 1: 45 pacientes.
- Grupo 2: 83 pacientes.
- Grupo 3: 91 pacientes.
 - Grupo 3.1: 28 pacientes
 - Grupo 3.2: 63 pacientes.

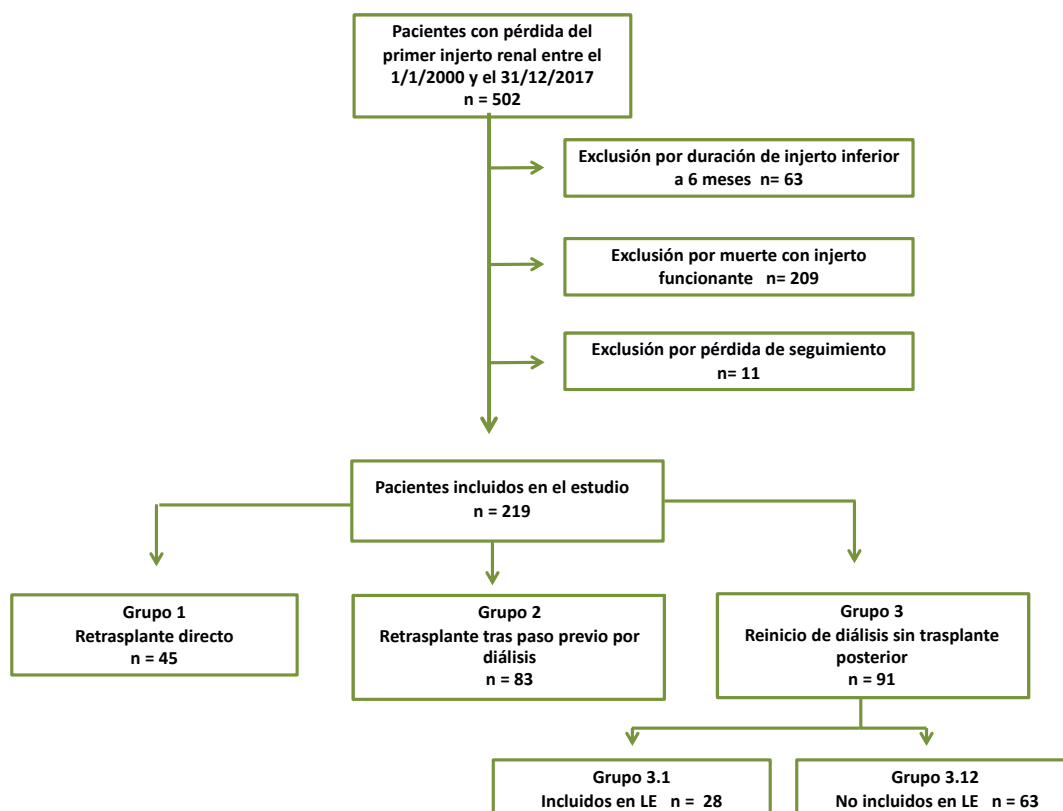


Figura 2. Diagrama de flujo de los pacientes. LE: Lista de espera.

Descripción general de la población

De los 219 pacientes incluidos en el estudio, 157 (71,4%) eran de sexo masculino siendo la edad media en el momento de realización de trasplante renal de 45 años (30-55).

Del total de la cohorte analizada, 212 (96,8%) fueron sometidos a trasplante renal aislado y 7 a trasplante combinado, 6 (2,7%) páncreas-riñón y 1 (0,5%) trasplante hepato-renal, siendo el tiempo medio de isquemia fría de 20 horas (17-24).

Respecto al tratamiento inmunosupresor de los pacientes meses previos a la pérdida del injerto, los fármacos más frecuentemente prescritos como pauta de mantenimiento fueron los anticalcineurínicos, con el cual seguían tratamiento 177 (80,8%) pacientes (94 de ellos con tacrolimus y 83 con ciclosporina), seguido de corticoides (122 pacientes recibían tratamiento con prednisona) y ácido micofenólico prescrito en 90 (41,1%) pacientes. Otros fármacos observados en la pauta de tratamiento, aunque con menos frecuencia, fueron los inhibidores de mTOR (14,2%) y azatioprina (9,6%).

La duración media de funcionamiento del injerto fue de 8,2 años (4,6-13,0), presentando los pacientes en el momento de la pérdida del injerto una edad media de 55 años (39-63) (Tabla 7).

Tabla 7. Descripción de características basales de la población		
	Md (IQR)	n (%)
Sexo (varón)	---	157 (71,4%)
Edad al trasplante (años)	45,0 (30,0-55,0)	---
Tiempo de isquemia fría (horas)	20,0 (17,0-24,0)	---
Trasplante combinado	---	7 (3,2%)
Hepato-renal	---	1 (0,5%)
Páncreas-riñón	---	6 (2,7%)
Tratamiento inmunosupresor		
Prednisona	---	122 (55,7%)
Anticalcineurínicos	---	177 (80,8%)
Tacrolimus	---	94 (42,9%)
Ciclosporina	---	83 (37,9%)
Ácido micofenólico	---	90 (41,1%)
Ac. micofenólico con recubrimiento entérico	---	25 (11,4%)
Mofetil Micofenolato	---	65 (29,7%)
Azatioprina	---	21 (9,6%)
Inhibidores de mTOR	---	31 (14,2%)
Everolimus	---	9 (4,1%)
Sirolimus	---	22 (10%)
Duración de injerto renal (años)	8,2 (4,6-13,0)	---
Edad en el momento de la pérdida de injerto (años)	55,0 (39,0-63,0)	---

Md: mediana. IQR: rango intercuartílico.

Descripción y comparación de características basales entre grupos

Más de la mitad de los pacientes incluidos en cada uno de los tres grupos analizados eran de sexo varón (62,2%, 77,1% y 71,4% respectivamente) observándose diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad de los pacientes en el momento de la realización del trasplante ($p<0,001$), presentando los pacientes pertenecientes al grupo 1 una mediana de edad 12 años menor con respecto a los pacientes incluidos en el grupo 3, y 2 años menor respecto a los pacientes del grupo 2.

De los 7 pacientes sometidos a trasplante combinado, el único paciente trasplantado de hígado-riñón incluido en el estudio recibió un nuevo trasplante renal sin paso previo por diálisis tras la pérdida del primer injerto (grupo 1). Por el contrario, la distribución de los pacientes trasplantados de páncreas-riñón fue homogénea en los tres grupos analizados (2, 3 y 1 paciente respectivamente).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tiempo de isquemia fría. En lo que respecta al tratamiento inmunosupresor meses previos a la pérdida del injerto, los fármacos más frecuentemente presentes en las pautas de mantenimiento de las tres cohortes analizadas fueron los anticalcineurínicos, destacando un consumo más frecuente de ciclosporina en los pacientes incluidos en los grupos 1 y 2 y de tacrolimus entre los pacientes incluidos en el grupo 3, con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p<0,001$). La prescripción de corticoides fue mayor en los pacientes pertenecientes al grupo 2 (69,9%) con respecto a los pacientes incluidos en los grupos 1 y 3 (64,4% y 38,5% respectivamente) $p<0,001$, al igual que la prescripción de azatioprina que fue mayor en pacientes del grupo 2 (15,7%) con respecto a los pacientes de los grupos 1 y 3 (13,3% y 2,2% respectivamente) $p=0,007$. Por otra parte, el consumo de ácido micofenólico fue más de dos veces superior en los pacientes del grupo 3 (63,7%) con respecto a los pacientes incluidos en los grupos 1 y 2 (22,2% y 26,5%) $p<0,001$. No se observaron diferencias significativas entre los tres grupos en la prescripción del resto de fármacos inmunosupresores analizados.

La duración media del injerto fue superior en los pacientes pertenecientes al grupo 1, con una mediana de 1,7 años mayor con respecto al grupo 2 y 4,6 años mayor con respecto al grupo 3 ($p<0,001$), siendo la edad media de los pacientes en el momento de la pérdida del injerto renal superior en los pacientes pertenecientes al grupo 3 con respecto a los grupos 1 y 2 ($p<0,001$).

Tabla 8. Descripción y comparación de características basales ente grupos				
	GRUPO 1 (n = 45)	GRUPO 2 (n = 83)	GRUPO 3 (n = 91)	p
Sexo (varón)	28 (62,2%)	64 (77,1%)	65 (71,4%)	0,203
Edad al trasplante (años)	41,0 (31,0-50,5)	43,0 (28,3-54,0)	53,0 (39,0-64,0)	<0,001
Tiempo de isquemia fría (horas)	19,0 (16,8-23,0)	20,0 (16,0-25,0)	21,0 (18,0-23,0)	0,355
Trasplante combinado	3 (6,7%)	3 (3,6%)	1 (1,1%)	0,213
Hepato-renal	1 (2,2%)	---	---	---
Páncreas-riñón	2 (4,4%)	3 (3,6%)	1 (1,1%)	0,439
Tratamiento inmunosupresor				
Prednisona	29 (64,4%)	58 (69,9%)	35 (38,5%)	<0,001
Anticalcineurínicos	38 (84,4%)	57 (80,7%)	72 (79,1%)	0,759
Tacrolimus	8 (17,8%)	19 (22,9%)	67 (73,6%)	<0,001
Ciclosporina	30 (66,7%)	48 (57,8%)	5 (5,5%)	<0,001
Ácido micofenólico	10 (22,2%)	22 (26,5%)	58 (63,7%)	<0,001
Ac. micofenólico con recubrimiento entérico	3 (6,7%)	3 (3,6%)	19 (20,9%)	0,001
Mofetil Micofenolato	7 (15,6%)	19 (22,9%)	39 (42,9%)	0,001
Azatioprina	6 (13,3%)	13 (15,7%)	2 (2,2%)	0,007
Inhibidores mTOR	3 (6,7%)	13 (15,7%)	15 (16,5%)	0,267
Everolimus	1 (2,2%)	3 (3,6%)	5 (5,5%)	0,637
Sirolimus	2 (4,4%)	10 (12,0%)	10 (11,0%)	0,364
Duración de injerto renal (años)	10,7 (5,8-15,9)	9,0 (6,1-14,5)	6,1 (3,4-11,1)	<0,001
Edad en el momento de la pérdida de injerto (años)	55,0 (38,5-63,0)	49,0 (36,0-61,0)	63,0 (44,5-70,0)	<0,001

Análisis de sensibilización para anticuerpos anti-HLA

De los 219 pacientes incluidos en el estudio, únicamente 66 disponían de la determinación de anticuerpos anti-HLA clase I y clase II mediante Luminex previa a la pérdida del injerto (22 pacientes del grupo 1, 27 del grupo 2 y 17 del grupo 3). De ellos, 8 (12,12%) presentaban positividad para anticuerpos anti-HLA clase I, 7 (10,6%) para clase II y tan solo 1 paciente (1,5%) positividad para ambos tipos de anticuerpos.

Realizando un análisis por subgrupos, se observó una mayor positividad para anticuerpos anti-HLA de clase I en los pacientes incluidos en el grupo 3 con respecto a los pacientes pertenecientes a los grupos 1 y 2, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, la positividad para anticuerpos de clase II si mostró diferencias significativas entre los grupos, siendo más frecuente en los pacientes incluidos en el grupo 2.

Teniendo en consideración únicamente aquellos pacientes con positividad para algún anticuerpo anti-HLA bien de clase I, II o ambos, el cálculo de PRAv mostró una mediana superior en los pacientes pertenecientes al grupo 3 con respecto a los pacientes incluidos en los grupos 1 y 2, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 9. Determinación de Ac anti-HLA				
	GRUPO 1 (n = 22)	GRUPO 2 (n = 27)	GRUPO 3 (n = 17)	p
Positividad Ac anti-HLA clase I	1 (4,5%)	1 (3,7%)	6 (35,5%)	0,945
Positividad Ac anti-HLA clase II	1 (4,5%)	6 (22,2%)	---	0,021
Positividad Ac anti-HLA clase I y II	---	---	1 (5,9%)	---
PRAv (excluidos aquellos pacientes sin anti-HLA)	35% (4-66%)	71% (66-95%)	75% (17-95%)	0,298

Distribución y comparación entre grupos de las comorbilidades tenidas en cuenta para el cálculo del ICCa en el momento de la pérdida del injerto

De los 219 pacientes incluidos inicialmente en el estudio, solo 164 fueron seleccionados para la comparación de ICCa en el momento de la pérdida del injerto y dos años tras la misma. La exclusión de los restantes 55 pacientes para el cálculo y comparación de dichos índices fue debida a fallecimiento (38 pacientes) o pérdida de seguimiento del paciente (17 pacientes) resultando imposible el cálculo del ICCa a los dos años y por tanto comparación con respecto al ICCa en el momento de la pérdida del injerto.

Excluyendo la insuficiencia renal de grado moderado-severo presente en el 100% de los pacientes en el momento de la pérdida del injerto renal, la comorbilidad observada con mayor frecuencia fue la presencia de úlcera gastroduodenal para los pacientes pertenecientes al grupo 1 (18,6%), diabetes mellitus con afectación orgánica para los pacientes incluidos en el grupo 2 (11%) e insuficiencia cardiaca congestiva para los pacientes del grupo 3 (23,1%).

Ninguno de los pacientes incluidos en el estudio presentaba, en el momento de la pérdida del injerto, diagnóstico de hemiplejía, demencia o SIDA.

Se observó una baja prevalencia de patología neoplásica, en el momento de la pérdida del injerto renal (3, 8 y 6 pacientes en cada uno de los grupos respectivamente). De ellos, tan solo 2 pacientes pertenecientes al grupo 3 presentaban patología neoplásica con estadio avanzado y metástasis a distancia y ninguno en los pacientes incluidos en los grupos 1 y 2.

Tan solo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva, la cual se observó con mayor frecuencia en los pacientes pertenecientes al grupo 3 ($p<0,001$) (Tabla 10).

Tabla 10. Distribución y comparación entre grupos de las comorbilidades tenidas en cuenta para el cálculo del ICCa en el momento de la pérdida del injerto				
COMORBILIDAD	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Infarto agudo de miocardio	2 (4,7%)	4 (4,9%)	3 (7,7%)	0,786
Insuficiencia cardíaca congestiva	---	4 (4,9%)	9 (23,1%)	<0,001
Enfermedad arterial periférica	4 (9,3%)	5 (6,1%)	1 (2,6%)	0,444
Enfermedad cerebrovascular	4 (9,3%)	3 (3,7%)	4 (10,3%)	0,291
Demencia	---	---	---	---
Enfermedad pulmonar crónica	3 (7,0%)	5 (6,1%)	2 (5,1%)	0,941
Conectivopatía	2 (4,7%)	2 (2,4%)	1 (2,6%)	0,776
Úlcera gastroduodenal	8 (18,6%)	5 (6,1%)	6 (15,4%)	0,081
Hepatopatía leve	6 (14,0%)	7 (8,5%)	7 (17,9%)	0,308
Hepatopatía moderada o grave	---	1 (1,2%)	1 (2,6%)	0,572
Diabetes	4 (9,3%)	5 (6%)	4 (10,3%)	0,678
Diabetes con lesión orgánica	6 (14,0%)	9 (11,0%)	3 (7,7%)	0,663
Hemiplejía	---	---	---	---
Insuficiencia renal moderada o grave	43 (100%)	82 (100%)	39 (100%)	---
Neoplasia sólida o hematológica	3 (7%)	8 (9,8%)	4 (10,3%)	0,844
Tumor sólido metastásico	---	---	2 (1,6%)	0,199
SIDA	---	---	---	---

Distribución y comparación entre grupos de las comorbilidades tenidas en cuenta para el cálculo del ICCa 2 años tras la pérdida del injerto

Dos años tras la pérdida del injerto renal, la presencia de insuficiencia renal crónica moderada-severa continuó siendo la patología con mayor prevalencia entre los pacientes incluidos en los grupos 2 (46,3%) y 3 (100%) frente a los pacientes pertenecientes al grupo 1 donde tan solo estuvo presente en el 4,7% ($p<0,001$).

Destacó una reducción de la prevalencia de insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes de los grupos 2 (1,2%) y 3 (2,6%) con respecto al momento de la pérdida del injerto renal, permaneciendo inexistente en los pacientes del grupo 1.

En cuanto a la enfermedad arterial periférica, permaneció invariable entre los pacientes incluidos en los grupos 1 y 2 con un incremento de prevalencia hasta el 20,5% en los pacientes del grupo 3 rozando la significación estadística entre grupos ($p=0,05$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el resto de comorbilidades analizadas.

Tabla 11. Distribución y comparación entre grupos de las comorbilidades tenidas en cuenta para el cálculo del ICCa dos años tras la pérdida del injerto				
COMORBILIDAD	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	p
Infarto agudo de miocardio	4 (9,3%)	5 (6,1%)	3 (7,7%)	0,803
Insuficiencia cardíaca congestiva	---	1 (1,2%)	1 (2,6%)	0,573
Enfermedad arterial periférica	4 (9,3%)	5 (6,1%)	8 (20,5)	0,050
Enfermedad cerebrovascular	4 (9,3%)	3 (3,7%)	4 (10,3%)	0,291
Demencia	---	---	---	---
Enfermedad pulmonar crónica	3 (7,0%)	5 (6,1%)	2 (5,1%)	0,941
Conectivopatía	2 (4,7%)	2 (2,4%)	1 (2,6%)	0,776
Úlcera gastroduodenal	8 (18,6%)	7 (8,5%)	6 (15,4%)	0,239
Hepatopatía leve	6 (14,0%)	7 (8,5%)	7 (17,9%)	0,308
Hepatopatía moderada o grave	---	1 (1,2%)	1 (2,6%)	0,572
Diabetes	4 (9,3%)	9 (11,0%)	2 (5,1%)	0,580
Diabetes con lesión orgánica	6 (14,0%)	9 (11,0%)	4 (10,3%)	0,847
Hemiplejia	---	---	---	---
Insuficiencia renal moderada o grave	2 (4,7%)	38 (46,3%)	39 (100%)	<0,001
Neoplasia sólida o hematológica	4 (9,3%)	3 (7,0%)	5 (12,8%)	0,665
Tumor sólido metastásico	1 (2,3%)	---	---	0,243
SIDA	---	---	---	---

ICCa en el momento de la pérdida del injerto y dos años tras la misma

Se observó una mayor puntuación en el ICCa en el momento de la pérdida del injerto renal en los pacientes incluidos en el grupo 3 con respecto a los pacientes incluidos en los grupos 1 y 2 ($p=0,002$). Con respecto a la puntuación del ICCa calculada dos años tras la pérdida del injerto, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, aunque se observó una puntuación media ligeramente menor en los pacientes pertenecientes al grupo 1 (Tabla 12).

Tabla 12. Análisis de ICCa basal y a los dos años de la pérdida del injerto				
	Grupo 1 (n =43)	Grupo 2 (n=82)	Grupo 3 (n=39)	p
ICCa pérdida injerto	4 (3-5)	4 (2-5)	5 (3-7)	0,002
ICCa 2 años tras la pérdida de injerto	2 (1-4)	3 (2-5)	3 (2-5)	0,129

Comparación ICCa en el momento de la pérdida del injerto y dos años tras la pérdida del mismo en cada grupo de estudio

Se observó una disminución del ICCa a los dos años tras la pérdida con respecto al momento de la pérdida del injerto en los tres grupos analizados siendo ésta significativa tan solo en los pacientes incluidos en los grupos 1 ($p<0,001$) y 3 ($p=0,014$); sin observarse significación estadística en la comparación media del ICCa en ambos periodos analizados en los pacientes pertenecientes al grupo 2 ($p=0,183$) (Figuras 3, 4 y 5).

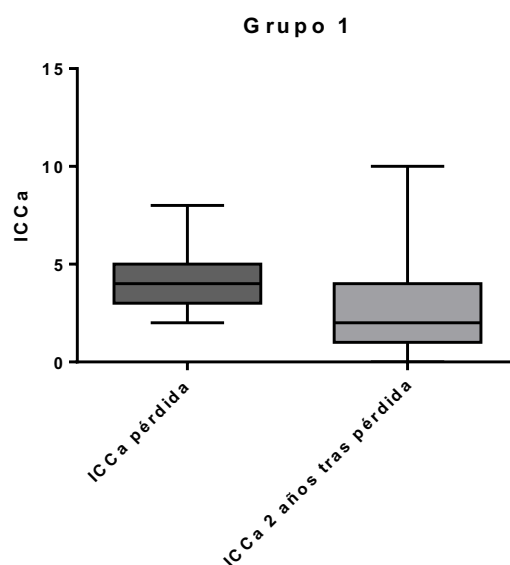


Figura 3. Comparación ICCa grupo 1

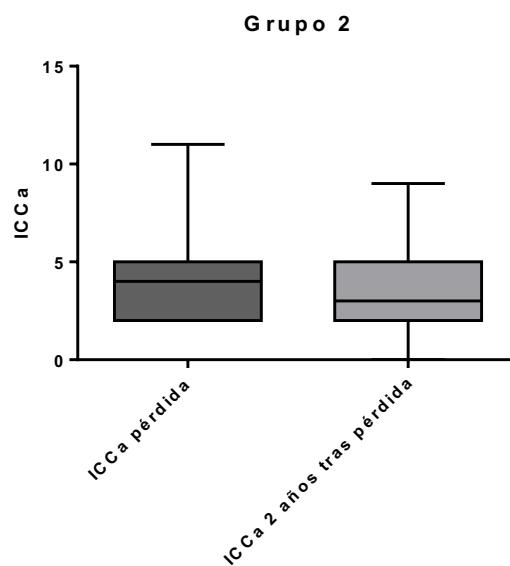


Figura 4. Comparación ICCa grupo 2

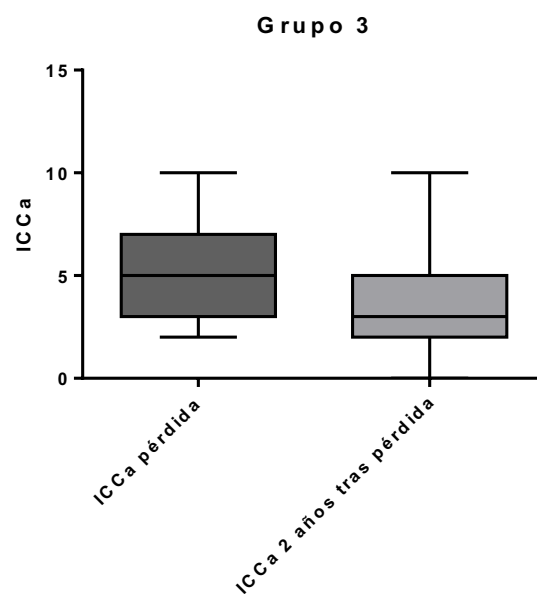


Figura 5. Comparación ICCa grupo 3

Ante el posible sesgo ocasionado por el fallecimiento de los pacientes con mayor número de comorbilidades y consecuentemente mayor puntuación en el ICCa a los dos años tras la pérdida del injerto renal, se decidió realizar un nuevo análisis en el cual fueron incluidos además de los 164 pacientes incluidos en el análisis previo, los 38

pacientes fallecidos durante los dos años posteriores tras la pérdida del injerto renal (2 pacientes pertenecientes al grupo 1, 1 paciente al grupo 2 y 35 al grupo 3) a los que se les otorgó una alta puntuación en el ICCa a los dos años.

En el nuevo análisis realizado, se observó una puntuación mayor de ICCa tanto basal como a los dos años tras la pérdida del injerto renal en los pacientes del grupo 3 con respecto a los pacientes incluidos en los grupos 1 y 2, con diferencias significativas para el valor medio del ICCa calculado en ambos momentos evolutivos ($p < 0,001$) (Tabla 13).

Tabla 13. Análisis de ICCa basal y a los dos años, asignando un valor de ICCa=15 a los fallecidos				
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	p
ICC basal	4,0 (3,0-5,5)	4,0 (2,0-5,0)	6,0 (4,0-7,0)	<0,001
ICCa 2 años	3,0 (1,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	9,0 (5,0 -15,0)	<0,001

En la comparación con el ICCa calculado a los dos años con respecto al ICCa en el momento de la pérdida del injerto, una vez más se observó un descenso de ICCa a los dos años tras la pérdida del injerto renal frente al ICCa calculado en el momento de la pérdida en los pacientes incluidos en los grupos 1 ($p < 0,001$) y 2 ($p < 0,001$). Por el contrario, se observó un incremento de 3 puntos en la puntuación media de ICCa a los dos años frente a la ICCa basal en los pacientes incluidos en el grupo 3 (Figuras 6, 7 y 8).

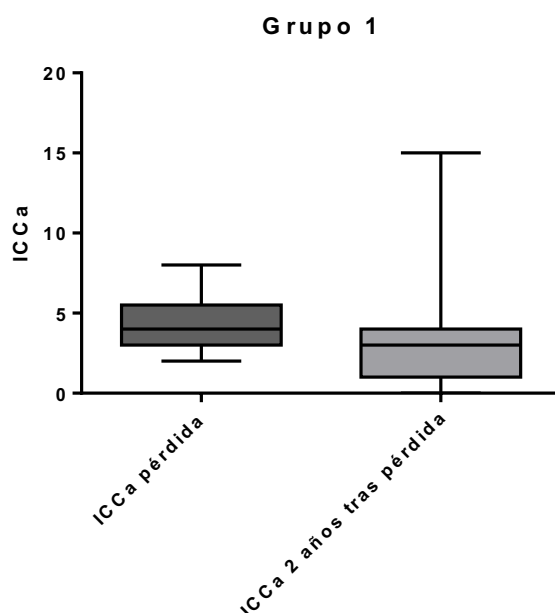


Figura 6. Comparación ICCa grupo 1

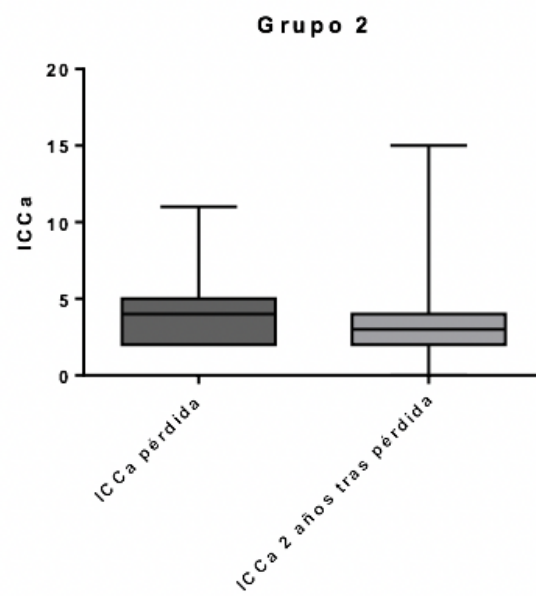


Figura 7. Comparación ICCa grupo 2

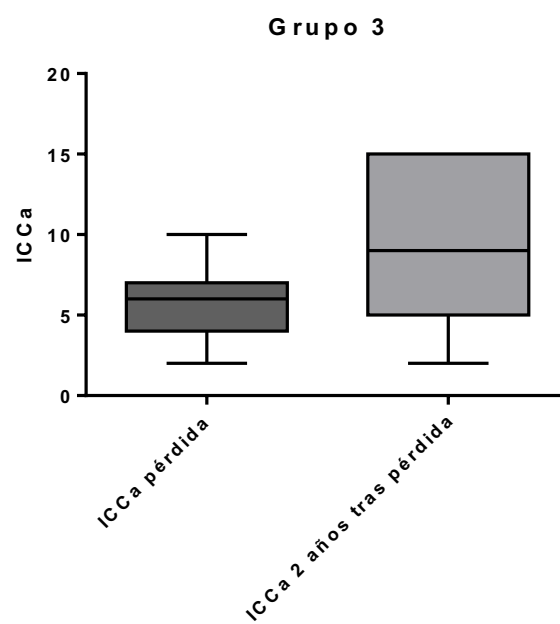


Figura 8. Comparación ICCa grupo 3

Análisis de supervivencia

El análisis de supervivencia en el total de la muestra analizada mostró una mediana de supervivencia del paciente tras la pérdida del injerto renal de 18,5 años (IC95% de 17,8-19,3) (Figura 9).

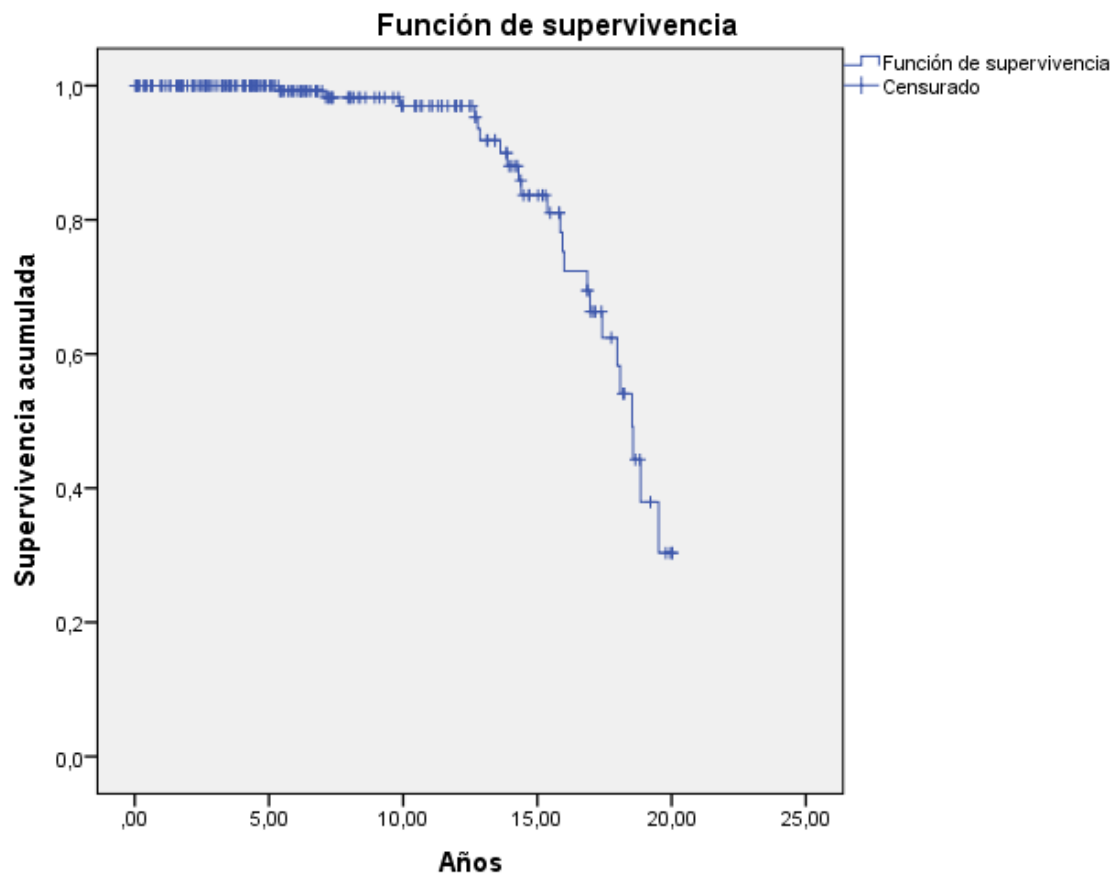


Figura 9. Supervivencia de la cohorte total analizada.

El análisis de supervivencia por subgrupos en función de la modalidad de tratamiento sustitutivo renal recibido tras la pérdida del injerto renal, mostró un tiempo medio de supervivencia 4 años mayor en el grupo 1 con respecto a los pacientes incluidos en el grupo 3, y dos meses superior con respecto a los pacientes del grupo 2, observándose diferencias estadísticamente significativas en la curva de supervivencia entre los grupos ($p < 0,001$) (Figura 10).

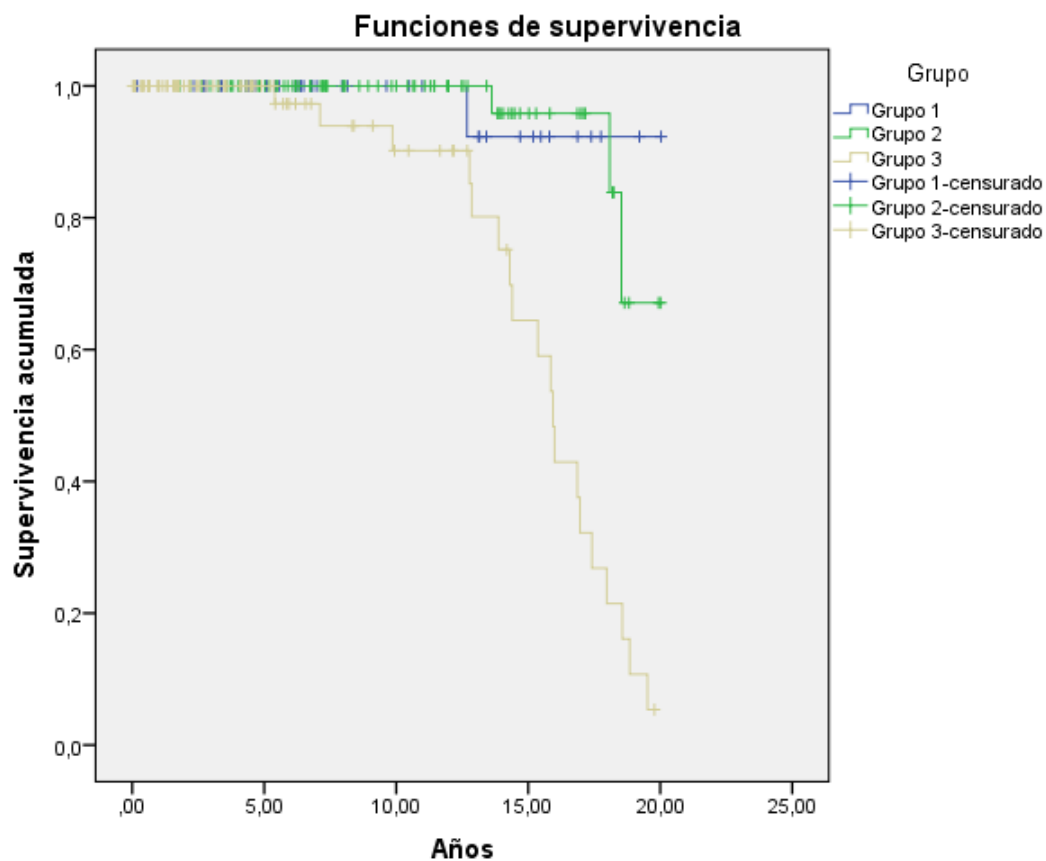


Figura 10. Análisis de supervivencia en función de la modalidad de tratamiento renal sustitutivo recibido tras la pérdida del injerto renal.

Se decidió realizar una subdivisión de los pacientes pertenecientes al grupo 3, en función de su inclusión (grupo 3.1) o no (grupo 3.2) en lista de espera para un nuevo trasplante tras la pérdida del primer injerto. Observándose un menor tiempo medio de supervivencia del paciente en aquellos no activados nuevamente en lista de espera, con respecto a los que sí fueron incluidos aunque permanecieron en diálisis de forma indefinida (grupo 3.1) o pacientes que fueron sometidos a nuevo trasplante renal de forma directa (grupo 1) o tras paso previo por diálisis de forma temporal (grupo 2) $p < 0,001$. (Figura 11)

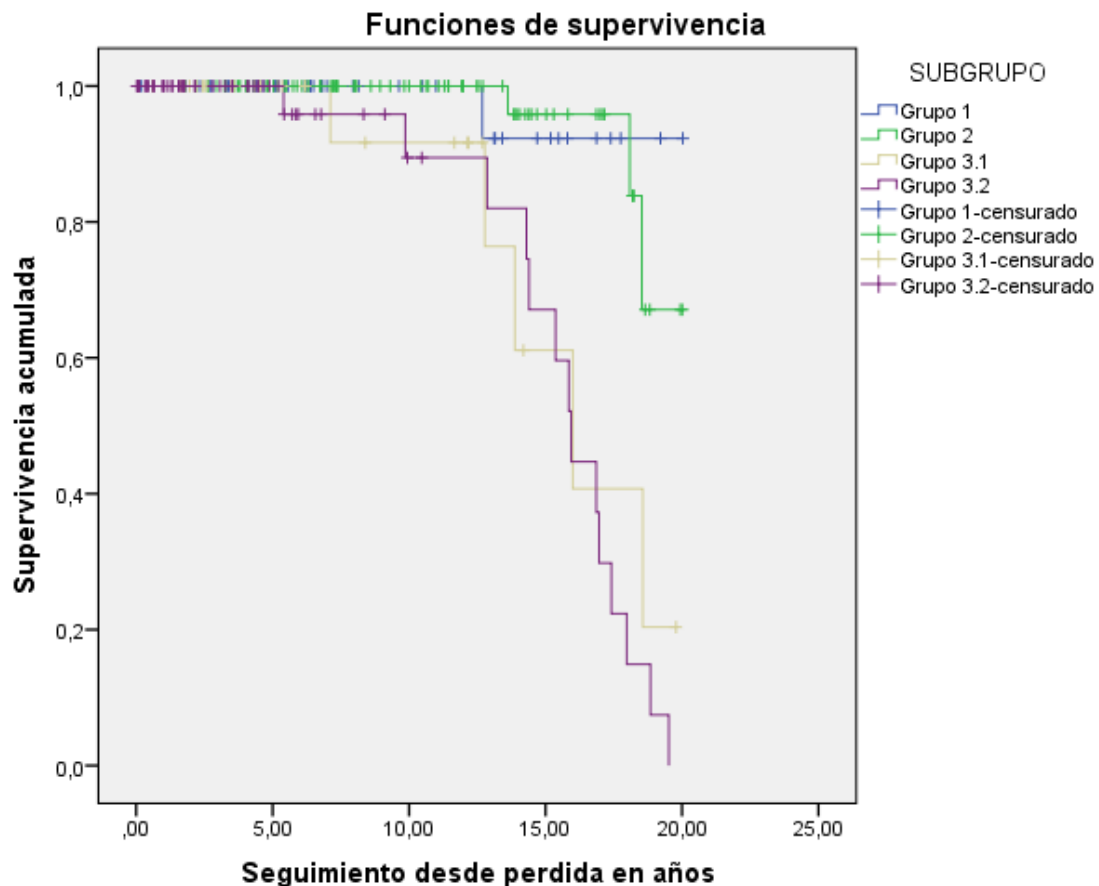


Figura 11. Análisis de supervivencia en función de la modalidad de tratamiento renal sustitutivo recibido tras la pérdida del injerto renal y la inclusión o no en lista de espera para nuevo trasplante

5. DISCUSIÓN

La finalidad principal de este trabajo era demostrar que, tras la pérdida del injerto renal, el acceso directo a un retrasplante sin paso por diálisis supone una evolución mucho más favorable con menor morbimortalidad en comparación con aquellos que precisaron reinicio de diálisis con o sin trasplante ulterior.

La edad media de los pacientes incluidos en nuestro estudio en el momento del trasplante fue de 45 años, con una duración media del injerto de 8,2 años, valor próximo al esperado según la revisión bibliográfica (46,52).

La distribución por sexo del análisis de nuestra cohorte también se haya en consonancia con lo descrito en la bibliografía (9), existiendo una mayor proporción de varones (71,4%) entre aquellos pacientes que perdieron su primer injerto renal.

Un factor importante que influye en la pérdida del injerto a largo plazo, son las comorbilidades asociadas en los pacientes con ERT (22,33,34). Obteniendo en nuestro estudio, una puntuación media del Índice de Comorbilidad de Charlson ajustado a la edad en el momento de la pérdida del injerto de 4,53. Esto implica una supervivencia estimada menor al 50%.

Por otro lado, únicamente 66 pacientes de nuestro estudio disponían de la determinación de anticuerpos anti-HLA mediante Luminex previa a la pérdida del injerto. De ellos, 8 (12,12%) presentaban positividad para anticuerpos anti-HLA clase I, 7 (10,6%) para clase II y tan solo 1 paciente (1,5%) positividad para ambos tipos de anticuerpos.

En cuanto el análisis por subgrupos en función de la modalidad de terapia de remplazo renal recibida tras la pérdida del injerto, se observaron varias diferencias estadísticamente significativas.

Entre ellas, la mediana de edad en el momento de la realización del trasplante de los pacientes pertenecientes al grupo 1 fue 12 años menor con respecto a los pacientes incluidos en el grupo 3, y 2 años menor respecto a los pacientes del grupo 2 ($p<0,001$). De modo que, aunque la duración del injerto hubiese sido la misma, la mayor edad presente en el grupo 3 condicionaba una edad más avanzada en el momento de la pérdida, justificando una dificultad añadida a la posibilidad de recibir un nuevo trasplante.

En apoyo de la idea anterior, se encontraron diferencias significativas en la edad del paciente al momento de la pérdida ($p<0,001$), siendo mayor en los pacientes del grupo 3 (63 años) en comparación con el grupo 1 y 2 (55 y 49 años respectivamente). También se encontraron diferencias significativas en la duración media del injerto, presentando los trasplantes del grupo 1 una duración 1,7 años mayor con respecto al grupo 2, y 4,6 años con respecto al grupo 3. De modo que, una mayor duración del injerto con una pérdida más progresiva podría facilitar la preparación del paciente de cara a un nuevo trasplante antes de la entrada en diálisis. Por el contrario, si el fallo del injerto se produce más rápidamente, es más complicado conseguir un trasplante nuevo antes de que el paciente deba volver a diálisis.

Por el contrario, el tiempo de isquemia fría y la supervivencia del primer trasplante renal no evidenciaron diferencias significativas entre los 3 grupos.

Asimismo, en el análisis de sensibilización para anticuerpos anti-HLA se observó una mayor positividad para los de clase I en los pacientes incluidos en el grupo 3 con respecto a los pacientes pertenecientes a los grupos 1 y 2, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Por el contrario, la positividad para anticuerpos de clase II sí mostró significancia estadística entre los grupos, siendo más frecuente en los pacientes incluidos en el grupo 2.

Al tomar en consideración aquellos pacientes con positividad para algún anticuerpo anti-HLA bien de clase I, II o ambos, el cálculo de su porcentaje virtual mostró una mediana superior en los del grupo 3 con respecto a los pacientes del resto de grupos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

A partir de estos resultados, podemos concluir que una menor presencia de anticuerpos anti-HLA en el grupo 1, justifica porque estos pacientes pueden ser trasplantados más rápidamente. Por el contrario, los pacientes de los grupos 2 y 3 presentaban una mayor positividad, lo que dificulta la posibilidad de un nuevo retrasplante debiendo volver a diálisis. Todo ello coincide con los datos de la bibliografía revisada, en la que un aumento del PRA coincide con una mayor incidencia de rechazo (30,36).

El mayor consumo de tacrolimus y ácido micofenólico observado en los pacientes del grupo 3 en comparación con la inmunosupresión pautada en los otros dos grupos, con diferencias estadísticamente significativas, puede explicarse por la menor duración del injerto en estos pacientes. Por lo tanto, son trasplantes más recientes que en el resto de grupos, realizándose la mayoría en una época en la que el uso de tacrolimus ha dado un repunte significativo.

Para la comparación de comorbilidades (ICCa) en el momento de la pérdida del injerto y a los dos años tras la misma, se excluyeron 55 pacientes de nuestra cohorte inicial (38

por fallecimiento y 17 por pérdida de seguimiento). De modo que solo fue posible su cálculo en 164 pacientes, determinándose una mayor puntuación en el ICCa en el momento de la pérdida del injerto renal en los pacientes incluidos en el grupo 3 con respecto a los pacientes incluidos en los grupos 1 y 2 ($p=0,002$). De tal forma que, la edad más avanzada de los pacientes del grupo 3 justifica un aumento de sus comorbilidades contribuyendo todo ello a la pérdida del injerto, coincidiendo con los datos de otras publicaciones (33,34).

Con respecto a la puntuación del ICCa calculada dos años, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos, salvo una puntuación media ligeramente menor en los pacientes del grupo 1.

El análisis de cada comorbilidad determinó significancia estadística en la insuficiencia cardiaca congestiva (más frecuente en los pacientes del grupo 3). Esta mayor comorbilidad puede justificar una mayor probabilidad de mortalidad temprana del paciente como se describe en otros artículos (21,25).

Al comparar el ICCa a los dos años de la pérdida en estos pacientes, la prevalencia de insuficiencia renal crónica modera-severa continuó siendo la patología con mayor prevalencia entre los pacientes incluidos en los grupos 2 (46,3%) y 3 (100%) frente a los pacientes pertenecientes al grupo 1 donde tan solo estuvo presente en el 4,7% ($p<0,001$).

En relación a las tasas de mortalidad de nuestra muestra, éstas parecen estar en línea con otras muchas publicaciones (14,30,37,45,49,50), en las que el trasplante confiere una mayor supervivencia tras la pérdida del injerto en comparación con las distintas modalidades de diálisis. Concretamente, el análisis de supervivencia por grupos de nuestro estudio mostró un tiempo medio de supervivencia 4 años mayor en los del grupo 1 (trasplante directo) con respecto a los pacientes incluidos en el grupo 3 (vuelta a diálisis sin trasplante posterior), y dos meses superior con respecto a los pacientes del grupo 2 (trasplante tras paso por diálisis), observándose diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$).

Como se puede apreciar, la supervivencia entre los pacientes que precisaron diálisis tras la pérdida del injerto también determinó una supervivencia mayor entre aquellos que reciben un trasplante posterior en comparación con los que permanecen en diálisis de forma indefinida, coincidiendo con lo descrito en la literatura (30,48).

En último lugar, el análisis de supervivencia tomando en cuenta la subdivisión del grupo 3 en función de si el paciente era incluido (grupo 3.1) o no (grupo 3.2) en lista de espera para un nuevo trasplante, mostró una menor supervivencia en aquellos no activados nuevamente en lista de espera (grupo 3.2) con respecto al resto de grupos de nuestra

cohorte ($p<0,001$). Esto coincide con lo observado en otra publicación (51), de modo que aunque la diálisis representa un mayor riesgo de muerte tras el fracaso del injerto, aquellos pacientes en diálisis incluidos en lista de espera de trasplante se consideran pacientes de menor riesgo en comparación con aquellos que permanecen en diálisis de forma indefinida.

6. CONCLUSIONES

- Existe una mayor proporción de sexo masculino en tratamiento renal sustitutivo.
- Las comorbilidades que presenta el paciente contribuyen a la pérdida del injerto.
- Una mayor edad del paciente en el momento de la pérdida del injerto, así como una mayor proporción de anticuerpos anti-HLA, se relacionan con menor posibilidad de retrasplante.
- Un acceso directo a un nuevo trasplante tras la pérdida del primer injerto renal se asocia a menor morbilidad a largo plazo y mayor supervivencia del paciente en comparación con los pacientes que permanecen en diálisis.
- No obstante, si el paciente es retrasplantado tras su retorno a diálisis, la supervivencia es similar a aquellos que recibieron un retrasplante directo.
- Los pacientes en diálisis incluidos en lista de espera de trasplante presentan una mayor supervivencia que aquellos que no son incluidos y permanecen en diálisis de forma indefinida.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Evans M, Lopau K. The transition clinic in chronic kidney disease care. *Nephrol Dial Transplant*. 2020;35(Suppl 2):II4–10.
2. D’Onofrio G, Simeoni M, Rizza P, Caroleo M, Capria M, Mazzitello G, et al. Quality of life, clinical outcome, personality and coping in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2017;39(1):45–53.
3. Hishikawa A, Hayashi K, Itoh H. Transcription factors as therapeutic targets in chronic kidney disease. *Molecules*. 2018;23(5).
4. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(7).
5. Gorostidi M, Sánchez-Martínez M, Ruilope LM, Graciani A, de la Cruz JJ, Santamaría R, et al. Prevalencia de enfermedad renal crónica en España: impacto de la acumulación de factores de riesgo cardiovascular. *Revista Nefrología*. 2018;38(6):606–15.
6. Rubio Rubio MV, Lou Arnal LM, Gimeno Orna JA, Munguía Navarro P, Gutiérrez-Dalmau A, Lambán Ibor E, et al. Supervivencia y calidad de vida en pacientes ancianos en tratamiento renal conservador. *Revista Nefrología*. 2019;39(2):141–50.
7. Chiloff CLM, Cerqueira AT de AR, Balbi AL. Quality of life in the treatment of chronic kidney disease: a challenge. *J Bras Nefrol*. 2017;39(4):351–2.
8. Austin SR, Wong Y-N, Uzzo RG, Beck JR, Egleston BL. Why Summary Comorbidity Measures Such As the Charlson Comorbidity Index and Elixhauser Score Work. *Med Care*. 2015 Sep;53(9):e65–72.
9. Arenas MD, Martín-Gómez MA, Jesús J, Teresa M, Cantero R. La nefrología desde una perspectiva de género. *Nephrology from a gender perspective*. *Nefrología*. 2018;8(x x):2–4.
10. Ramírez-Perdomo CA, Solano-Ruiz MC. Social construction of the experience of living with chronic kidney disease. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2018;26.
11. Abbasi MA, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. *BMJ Clin Evid*. 2010 Jul 19;2010.
12. Park S, Chun J, Han K Do, Soh H, Choi K, Kim JH, et al. Increased end-stage renal disease risk in patients with inflammatory bowel disease: A nationwide population-based study. *World J Gastroenterol*. 2018;24(42):4798–808.
13. Breyer MD, Susztak K. The next generation of therapeutics for chronic kidney disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(8):568–88.

14. Ucar AR, Demir E, Sever MS. Transplant Patients With Failing Renal Allografts. *Exp Clin Transplant*. 2018 Mar;16 Suppl 1(Suppl 1):4–8.
15. Portilla Franco ME, Tornero Molina F, Gil Gregorio P. La fragilidad en el anciano con enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología*. 2016;36(6):609–15.
16. Aeddula. SRVNR. Chronic renal failure. In: StatPearls Publishing LLC. 2019.
17. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la sociedad española de nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología*. 2014;34(3):302–16.
18. Lorenzo Sellarés V. Enfermedad Renal Crónica. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) *Nefrología al Día*. 2017 Oct;29.
19. O'Halloran P, Noble H, Norwood K, Maxwell P, Shields J, Fogarty D, et al. Advance Care Planning With Patients Who Have End-Stage Kidney Disease: A Systematic Realist Review. *J Pain Symptom Manage*. 2018;56(5):795-807.e18.
20. Gäckler A, Rohn H, Lisman T, Benkö T, Witzke O, Kribben A, et al. Evaluation of hemostasis in patients with end-stage renal disease. *PLoS One*. 2019;14(2).
21. Costa-Requena G, Moreso F, Cantarell MC, Serón D. Alfabetización en salud y enfermedad renal crónica. *Revista Nefrología*. 2017;37(2):115–7.
22. Hernando Avendaño L. Historia de la Nefrología en España. In: *Historia de la Nefrología en España*. Grupo Edit. Barcelona; 2012. p. 19–38.
23. Chazot C, Jean G. End-Stage Kidney Patients Require Hemodialysis Therapy Full Start. *Blood Purif*. 2019;47(1–3):214–22.
24. Rosansky SJ, Schell J, Shega J, Scherer J, Jacobs L, Couchoud C, et al. Treatment decisions for older adults with advanced chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2017 Jun 19;18(1):200.
25. Tamura MK, O'Hare AM, McCulloch CE, Johansen KL. Signs and symptoms associated with earlier dialysis initiation in nursing home residents. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(6):1117–26.
26. Drew DA, Lok CE, Cohen JT, Wagner M, Tangri N, Weiner DE. Vascular access choice in incident hemodialysis patients: A decision analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(1):183–91.
27. Foley RN, Chen SC, Solid CA, Gilbertson DT, Collins AJ. Early mortality in patients starting dialysis appears to go unregistered. *Kidney Int*. 2014;86(2):392–8.
28. Borràs Sans M, Chacón Camacho A, Cerdá Vilaplana C, Usón Nuño A, Fernández E. Diálisis peritoneal incremental: resultados clínicos y preservación de la función renal residual. *Revista Nefrología*. 2016;36(3):299–303.

29. Pérez Tamajon L, Rufino Hernández JM HMD. Evaluación del receptor de trasplante renal. Lorenzo V, López Gómez JM (Eds) Nefrología al Día. 2019 Dec;20.
30. Guías SEN, Marcén R, Fernández A, Lucas MF, Teruel JL, Pérez-flores I, et al. Retrasplante. Revista Nefrología. 2009;1–77.
31. Fadli SE-D, Pernin V, Nogue E, Macioce V, Picot M-C, Ramounau-Pigot A, et al. Impact of graft nephrectomy on outcomes of second kidney transplantation. Int J Urol. 2014 Aug;21(8):797–802.
32. Franco A, Rodriguez Santarelli D, Sanz J, Muñoz C, Garcia Tabar P, Pérez Contreras J. Trasplante exprés: un tratamiento audaz en el fallo técnico precoz del injerto. Nefrología. 2017 Nov;37(6):655–7.
33. Hart A, Smith JM, Skeans MA, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, et al. KIDNEY. Am J Transplant. 2016 Jan;16 Suppl 2(Suppl 2):11–46.
34. Halloran PF, Langone AJ, Helderman JH, Kaplan B. Assessing long-term nephron loss: Is it time to kick the CAN grading system? Am J Transplant. 2004;4(11):1729–30.
35. Ojo AO, Hanson JA, Wolfe RA, Leichtman AB, Agodoa LY, Port FK. Long-term survival in renal transplant recipients with graft function. Kidney Int. 2000;57(1):307–13.
36. Heaphy ELG, Poggio ED, Flechner SM, Goldfarb DA, Askar M, Fatica R, et al. Risk Factors for Retransplant Kidney Recipients: Relisting and Outcomes From Patients' Primary Transplant. Am J Transplant. 2014 Jun;14(6):1356–67.
37. Gumber M, Jain S, Kute V, Shah P, Patel H, Vanikar A, et al. Outcome of second kidney transplant: A single center experience. Saudi J Kidney Dis Transplant. 2013;24(4):696.
38. Gill JS, Tonelli M, Johnson N, Pereira BJG. Why do preemptive kidney transplant recipients have an allograft survival advantage? Transplantation. 2004;78(6):873–9.
39. Konvalinka A, Tinckam K. Utility of HLA antibody testing in kidney transplantation. J Am Soc Nephrol. 2015;26(7):1489–502.
40. Girerd S, Girerd N, Duarte K, Giral M, Legendre C, Mourad G, et al. Preemptive second kidney transplantation is associated with better graft survival compared with non-preemptive second transplantation: a multicenter French 2000–2014 cohort study. Transpl Int. 2018;31(4):408–23.
41. Sawinski D, Locke JE. Evaluation of Kidney Donors: Core Curriculum 2018. Am J Kidney Dis. 2018;71(5):737–47.
42. Chand S, Atkinson D, Collins C, Briggs D, Ball S, Sharif A, et al. The spectrum of renal allograft failure. PLoS One. 2016;11(9).

43. Tillmann FP, Quack I, Woznowski M, Rump LC. Effect of recipient-donor sex and weight mismatch on graft survival after deceased donor renal transplantation. *PLoS One*. 2019;14(3).
44. Lepeytre F, Dahhou M, Zhang X, Boucquemont J, Sapir-Pichhadze R, Cardinal H, et al. Association of sex with risk of kidney graft failure differs by age. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(10):3014–23.
45. Rao PS, Schaubel DE, Wei G, Fenton SSA. Evaluating the Survival Benefit of Kidney Retransplantation. *Transplantation*. 2006 Sep;82(5):669–74.
46. Roozbeh J, Malekmakan L, Monavarian M, Daneshian A, Karimi Z. Survival of Kidney Retransplant Compared With First Kidney Transplant: A Report From Southern Iran. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(4):386–90.
47. Hernández D, Muriel A, Castro de la Nuez P, Alonso-Titos J, Ruiz-Esteban P, Duarte A, et al. Survival in Southern European patients waitlisted for kidney transplant after graft failure: A competing risk analysis. Cravedi P, editor. *PLoS One*. 2018 Mar 7;13(3):e0193091.
48. Casey MJ, Wen X, Kayler LK, Aiyer R, Scornik JC, Meier-Kriesche H-U. Prolonged Immunosuppression Preserves Nonsensitization Status After Kidney Transplant Failure. *Transplantation*. 2014 Aug;98(3):306–11.
49. Guirado L, Ruiz JC, Andrés A, Rengel M, Escuin F, Ortega F, et al. Results of renal re-transplant in Spain (1990-2002). *NDT Plus*. 2010;3(SUPPL. 2):37–40.
50. Redfield RR, Gupta M, Rodriguez E, Wood A, Abt PL, Levine MH. Graft and Patient Survival Outcomes of a Third Kidney Transplant. *Transplantation*. 2015 Feb;99(2):416–23.
51. Kaplan B, Meier-Kriesche H-U. Death After Graft Loss: An Important Late Study Endpoint in Kidney Transplantation. *Am J Transplant*. 2002 Nov;2(10):970–4.
52. Zhu L, Fu C, Lin K, Wang Z, Guo H, Chen S, et al. Patterns of Early Rejection in Renal Retransplantation: A Single-Center Experience. *J Immunol Res*. 2016;2016:1–7.
53. López del Moral Cuesta C, Guiral Foz S, Gómez Pereda D, Pérez Canga JL, de Cos Gómez M, Mazón Ruiz J, et al. Immunosuppression with Calcineurin Inhibitor after Renal Transplant Failure Inhibits Allosensitization. *Biomedicines*. 2020 Mar 28;8(4):72.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Dr. Juan Carlos Ruiz San Millán, por animarme a conocer las distintas herramientas de cálculo y estudio estadístico y por transmitirme su ilusión por la Nefrología.

A Óscar García por su infinita paciencia, su escucha, su apoyo, todo lo enseñado y su continua dedicación durante la elaboración de este trabajo.

A la Dra. Lara Belmar, por su gran ayuda y transmisión de conocimiento experto en el campo de la estadística.

A mis padres, a Joha y a Víctor, por su apoyo cada día de mi vida y en la carrera, soportándome en cada uno de los momentos difíciles. Una mención especial a mi madre, por cada día que madrugaba para atenderme, por su comprensión, sus charlas y su continua transmisión de fortaleza. Así como a César, por su apoyo incondicional los últimos años de carrera y por sencillamente estar cada vez que le necesitaba. Gracias a ellos he podido poner un gran broche final a esta etapa universitaria.

A mi tío Álvaro allá donde esté, quien me enseñó que los sueños deben lucharse y que cada día en esta vida es un regalo.

Al resto de mi familia y amigos, porque cada uno influyó y aportó su grano de arena a la persona en la que me he convertido hoy.